

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N° 532

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Aline BARGEBOER

Née le 25 Octobre 1930, à PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

**A PROPOS D'UN CAS
DE LEVULOSURIE ESSENTIELLE**

Président : Monsieur CATHALA (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI

1962



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BENARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHEL (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Jean VERNE
2e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

1°- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F)
	{ SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JCANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

	MM.
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique gé- nérales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
Physiologie et pathologie obste- tricale	{ BARGETON (D)
	LEPAGE (F)
Physique médicale	{ DOGNON (A)
	{ DJOURNO (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirur- gie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
urgicales (Pitié	CORDIER (G)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédi- que et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

MM.

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut	LENEGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine	KOURLISKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

MM.

Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent- de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie mé- dicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirur- gicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirur- gicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H)
	{ LHERMITTE (F)
	{ PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	{ CABROL (C)
	{ GOUINAUD (C)
	{ GILLOT (C)
	{ OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle)
	{ pr.s.ch.
	{ ABELANET (R)
	{ BUSSER (F)

	MM.
Anatomie pathologique	(CHOMETTE (G) (GOUYGOU (Ch) _{m.conf.} (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L) (PAILLAS (J)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURC'H (G) (BARBIER (P) (CHRISTOL (D) (Le MINOR (L) (TOURNIER (P)
Bactériologie	(BAULIEU Et. _{m.conf.} (BOURILLON (R) (CARTIER (P) (DREYFUS (J.Cl.) (GONNARD (P) (KRUH (J) (JEROME (H)
Biochimie médicale	(PLAS (F)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	(BOIRON (M) (DENOIX (P) (MATHE (G) (SELIGMANN (M) (CIVATTE (J) (DUPERRAT (B) (LEDOUX-LEBARD (G) (BESSIS (M) (BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (DUHAMEL (G) (COUJARD (R) _{pr.s.ch.} (MAROIS (M) (RACADOT (J) (BESANCON (F) (CORNET (A) (BOYER (J) _{pr.s.ch.} (BLANCHER (G) (CORRE-HURST (Mme L) (SAPIN-JALOUSTRE (H) (BASTIN (R) (DUPONT (V)
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-Radiologie	
Hématologie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	

	MM.
Médecine légale	(DEROBERT (L)pr.s.ch.
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
	(HADENGUE (A)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	PERTUISET (B)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(Le LORIER (G)
	(LEVY (J)
Obstétrique	MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(SENEZE (J)
	(SUREAU (C)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(DUBOIS (A)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(MEARY (R)
	(POSTEL (M)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	(DEBAIN (J)
	(PIALOUX (P)
Parasitologie	(GOLVAN (Y)
	(LAPIERRE (J)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CERBONNET (G)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch.)
Pathologie chirurgicale	(DUBOST (Cl.)
	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GARBAY (M)
	(GARNIER (H)
	(Cl.de)GAUDART-d'ALLAIN
	(GERMAIN (A)
	(LATASTE (J)
	(LEVEQUE (B)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER (M)

MM.

Pathologie chirurgicale

(NATALI (J)
(PELLERIN (D)
(PERROTIN (J)
(ROBERT (H)
(THOMERET (G)

Pathologie exotique

(SCHNEIDER (J)
(BENHAMCU (J.P)
(BERTHAUX (P)
(BOIVIN (P)
(CROSNIER (J)
(HARTMANN (L)
(LOEPER (J)
(MAURICE (J)
(MIKOL (Cl)
(RICHTT (G)

Pathologie expérimentale

(AUSSANNAIRE (M)
(BOUVIER (J)
(BOUVRAIN (Y)
(BRICAIRE (H)
(BRISSAUD (H)
(BROCARD (H)
(BUGE (A)
(CATINAT (J)
(CHRETIEN (J)
(COBLENTZ (B)
(CONTAMIN (F)
(COURY (C)

Pathologie médicale

(ETIENNE (J.P)
(FREZAL (J)
(FRITEL (D)
(HENNEQUET (A)
(HIMBERT (J)
(HOUSSET (E)
(LAROCHE (Cl)
(LESOBRE (R)
(MACREZ (C)
(MOREAU (L)
(NICK(J)
(ROYER (P)
(TOURNEUR (R)
(WOLFROMM (R)

Pédiatrie-Puériculture

(JOSEPH (R)
(LAFOURCADE (J)
(LEPERCQ (G)
(MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	{ MOZZICONACCI (P)
	{ POLONOVSKI (C)
	{ ROSSIER (A)
	{ VIALATTE (J)
Pharmacologie	{ BOISSIER (J)
	{ LECHAT (P)
	{ BARRES (G)
	{ DEJOURS (P)
	{ DURAND (J)
Physiologie	{ GIRARD m.conf.
	{ HUGELIN (A)
	{ SCHERRER (J)
	{ CHANTEUR (J)
	{ GOUGEROT (L)m.conf.
	{ pr.s.ch.
Physique médicale	{ GREMY (F.)m.conf.
	{ MILHAUD (G)
	{ PELLERIN (P)
	{ ROUCAYROL (J.Cl)
	{ TUBIANA (M) m.conf.
	{ KREIS (B)
Pneumo phtisiologie	{ MEYER (A)
	{ RENAULT (P)
Psychiatrie	{ PICHOT (P)
	{ DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	{ DUCHE (D)
	{ FLAVIGNY (H)
	{ LAPRESLE (J)
Rhumatologie	{ DELBARRE (F)
	{ CERNEA (P)
Stomatologie	{ CHAPUT (Mme A.)m.c.agr
	{ GRELLET (M)
	{ CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	{ LAMOTTE (M)
	{ MARCHE (J)
	{ AUVERT (J)
Urologie	{ MOULONGUET (A)
	{ QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J)

MM.

Clinique chirurgicale	{	ABOULKER (P)	
	{	AMELINE (A)	pr.s.ch.
	{	VERNE (J.M)	
Clinique médicale	{	PERRAULT (M)	
	{	RAMBERT (P)	
	{	THIEFFRY (S)	
Clinique obstétricale	{	GRASSET (J)	
	{	MAYER (M)	
Clinique ophtalmologique	{	DESVIGNES (P)	
	{	OFFRET (G)	
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique		MADURO (R)	
Clinique pédiatrique et pué- riculture		LAPLANE (R)	
Clinique psychiatrique		BARUK (H)	
Clinique urologique		KUSS (R)	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P)	Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)	Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté ..	M. LENA (J)	
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)	
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	M.le Docteur HAHN (A)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateur		Mlle DUMAITRE (P)
	{	Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{	Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{	QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser-
tations qui lui seront présentées, doivent être considé-
rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.

A Mademoiselle G. MERCIER, ma Tante,

En témoignage de reconnais-
sance et d'affection
pour l'aide qu'elle a
bien voulu m'apporter
au cours de mes études.

A tous ceux qui me sont chers.

A Monsieur le Professeur CATHALA,

Professeur de Clinique Des Maladies
des Enfants à la Faculté de Médecine
de Paris,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Je le remercie de m'avoir
fait l'honneur de bien
vouloir présider cette
thèse.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris,

Monsieur le Professeur BARIETY,

Monsieur le Professeur BROcq,

Monsieur le Professeur GARCIN,

Monsieur le Professeur MICHAUX,

Monsieur le Professeur PETIT-DUTAILLIS,

Monsieur le Professeur MOLLARET,

Monsieur le Professeur Etienne BERNARD,

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE,

Monsieur le Professeur MOUQUIN,

Monsieur le Professeur DEGOS,

Monsieur le Professeur AUBRY.

A Monsieur le Docteur GOURNAY,

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Ancien Chef de Clinique à la Faculté.

A Monsieur le Docteur VIGUIE,

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris,
Médecin du Centre Hospitalier d'Argenteuil,

A Monsieur le Docteur ODINET,

Assitant des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur ACAR,

Assistant des Hôpitaux.

A Monsieur le Docteur ROBERTI,

Assistant du Centre Hospitalier d'Argen-
teuil.

A PROPOS D'UN CAS DE
LEVULOSURIE ESSENTIELLE
-:-:-

INTRODUCTION

-:-

Nous rapportons ici un cas de lévulosurie bénigne héréditaire ou lévulosurie essentielle.

Il s'agit d'une maladie très rare et complètement asymptomatique.

Il nous a paru intéressant d'étudier un chapitre de la pathologie qui a fait l'objet de peu de travaux cliniques. En effet, cette maladie atteint moins d'une personne sur cent mille. MARBLE trouve quatre fructosuriques sur quarante mille sujets adressés pour diabète à la clinique de Joslin.

Depuis 1876, date à laquelle ZIMMERN et CZAPEK signalèrent la présence de fructose dans les urines, jusqu'en 1942, SACHS et STERNFELD en rapportent cinquante cinq cas relevés dans la littérature (dont quatre observations françaises) et publiés par 37 auteurs. Depuis cette date, seulement quatre nouvelles observations ont été apportées - deux en 1948, une en 1952, et une en 1953.

Ce trouble du métabolisme hydrocarboné tire donc son intérêt de sa rareté mais aussi des problèmes pathogéniques qu'il soulève.

Ces remarques étant faites, nous proposons pour cette étude le plan suivant :

- 1° Observation personnelle et exposé des observations antérieures les plus notables;

2° Etude biologique et physiopathologique
de la lévulosurie ;

3° Rapport bibliographique ;

4° Conclusions.

CHAPITRE I

--

OBSERVATION PERSONNELLE

--

Thierry M..., âgé de 7 ans est adressé le 2 novembre 1960 au Docteur GOURNAY par le Docteur COSMOVICI pour une glycosurie découverte au mois de juin grâce à un examen systématique effectué à l'occasion d'une vaccination antipolyomyélitique.

L'examen somatique de cet enfant s'avérait négatif. Son aspect était floride. L'interrogatoire ne révélait ni polyphagie, ni polydipsie, ni polyurie.

Il avait une selle par jour - son poids était de dix-neuf kilogrammes cinq cents.

Les examens de laboratoire pratiqués étaient les suivants :

Le 22 juin 1960 :

Glycosurie	11,35 g/litre
Albuminurie	néant

Le 26 juin 1960 :

Glycosurie	19,63 g/litre
------------------	---------------

Le 29 juin 1960 :

Glycémie	0,82 g/litre
Glycosurie	7 g/litre

On ne notait ni acétone, ni albumine dans les urines qui étaient normales par ailleurs et de densité égale à 1024.

L'enfant ne présentait aucun trouble par-

ticulier, le médecin traitant lui a imposé un régime qui comportait deux cents grammes de glucides par jour.

Le 29 octobre 1960 une nouvelle analyse d'urines révélait une glycosurie de 18,50 g par litre.

Le 24 novembre 1960, une hyperglycémie provoquée apportait les résultats suivants relatés sur le tableau ci-dessous :

Temps	Volume émis	Glycosurie	Glycémie S/P
Témoin	...	Néant	0,91
Après 1/2 h	12 cc	...	0,91
Après 1 h	113 cc	...	0,87
Après 1 1/2 h	90 cc	...	0,79

(après ingestion de 25 grammes de glucose)

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée était donc rigoureusement normale.

Le 30 novembre 1960, la glycosurie était encore de 18 g/ litre.

Mais, le 14 décembre 1960, soit six mois après la première découverte de sucre dans les urines, le laboratoire procédait à son identification exacte.

Le test négatif des glucose-oxydases démontrait qu'il ne s'agissait pas de glucose.

La caractérisation du sucre par l'osazone n'était pas tentée du fait de l'identité de la glucosazone et de la lévulosazone. Par contre, la séparation chromatographique ne laissait plus subsister le moindre doute, le sucre présent dans l'urine de cet enfant était en réalité du lévulose et non du glucose.

Le dosage du sucre était fait dans 3 échantillons prélevés au dîner, au déjeuner et au petit déjeuner.

Dans l'échantillon n° 1 :	lévulosurie :	18 g/l
- " - n° 2 :	-	6 -
- " - n° 3 :	-	25 -

Le 13 janvier 1961, la lévulosurie était de 14 g par litre.

Le 6 février 1961, le taux du sucre réducteur urinaire était de 12 g par litre.

Le 12 mars 1961, on ne retrouvait pas de lévulose dans l'urine.

Nous n'avons pu obtenir du malade une fructosurie provoquée.

D'autre part, nous avons fait procéder à l'analyse des urines des parents, de la fratrie, un frère et une soeur, des grands parents paternels et maternels, sans retrouver la présence de lévulose.

Cette observation est intéressante, car il s'agit d'un cas de fructosurie essentielle qui ne se traduit par aucune manifestation clinique. C'est l'examen systématique des urines qui a révélé la présence de fructose, seul signe de l'affection.

Nous retracerons dans un bref exposé les observations les plus notables que nous avons recueillies au cours de nos recherches bibliographiques.

OBSERVATION N° 2

SILVER et REINER rapportent trois observations.

Premier cas :

Le malade était un Américain âgé de 22 ans, d'ascendance italienne. Son histoire était essentiellement négative, bien qu'il n'ait jamais été robuste. Un oncle du côté maternel avait eu une méliturie un an auparavant. Le malade n'avait pu s'assurer sur la vie à cause d'une glycosurie. Or, il ne présentait à ce moment-là ni polydypsie, ni polyphagie, ni polyurie, ni aucun autre symptôme que l'on peut retrouver associé à la méliturie chez le jeune.

Ce malade entra à l'hôpital à cause d'une douleur abdominale intense qui aurait duré sept jours avec vomissements et fièvre. L'examen physique ne révéla aucune cause organique, en fait, le malade était sous-alimenté et de tempérament anxieux.

Examens de laboratoire

Glycémie	0,85 g/litre
-----	0,90 g/litre
-----	1 g/litre

Dans l'urine on a trouvé, en-dehors du fructose, des traces d'urobiline.

Deuxième cas :

Au cours de l'enquête dans la famille du malade précédent, SILVER et REINER ont découvert du fructose dans l'urine de son frère âgé de 12 ans.

Troisième cas :

Il s'agit d'une jeune fille âgée de 17 ans, dont le père et l'oncle du côté paternel déclarent qu'elle "avait du sucre dans l'urine mais pas de diabète". Deux ans avant son admission, on avait donc signalé la présence de

sucres urinaires et elle avait été traitée par l'insuline et par un régime restrictif en substance hydrocarbonée, et ceci sans attendre d'autre contrôle de la méliurie.

Pendant six mois, cette malade avait eu de sévères poussées d'œdème à différentes parties du corps avec vertiges et malaises que l'on avait attribués à des phénomènes allergiques.

Examens de laboratoire

Glycémie 0,75 g/litre
Présence de fructose dans l'urine.

La tolérance au glucose était normale. Après administration de fructose par voie orale, le sucre urinaire était monté à 5 pour cent.

Chez le père, de cette malade, on a retrouvé un pentose dans l'urine et non du fructose.

OBSERVATION N° 3

MANGEOT, PAISSEAU et PERRON nous apportent une recherche très approfondie sur un cas de lévulosurie étudié chez un enfant âgé de 5 ans ; nous essayerons d'en donner un résumé complet.

L'enfant fut amené par sa mère en 1936 avec le diagnostic de diabète, dont les premiers symptômes - polyphagie et polydypsie - étaient apparus en 1934.

L'analyse d'urine montrait la présence de traces de sucre. L'enfant ne suivait aucun régime particulier. Son état général était mauvais en 1936, lors de son arrivée dans le service. Le dosage du sucre dans les urines à son admission révélait un taux de 14 g par 24 heures d'où nécessité pour les auteurs

d'établir un régime dans lequel on a restreint l'apport hydrocarboné par suppression du sucre et du pain. En mars 1936, l'enfant présentait une mastoïdite.

On notait toujours la présence de sucre dans les urines.

En novembre 1936, même constatation, mais on remarquait deux signes pathologiques : gros foie débordant les fausses côtes de deux travers de doigt et légèrement sensible.

Le 20 novembre, le taux de sucre urinaire était de 2 g par 24 heures.

Le 28 novembre, de 4 g par 24 heures.

Le 17 décembre, de 2,97 g par 24 heures, alors que la glycémie était de 0,93 g par litre.

Les auteurs ont fait une étude poussée de ce sucre urinaire que nous retracerons ici, étant donné son intérêt.

Ils ont noté la réduction de la liqueur de Fehling et la déviation à gauche du polarimètre par les urines du malade. Ils ont éliminé la présence d'acide beta-oxybutyrique par sa recherche par les méthodes de Bergell (extraction étherée et mesure polarimétrique) et de Van Slyke (oxydation chromique et dosage de l'acétone obtenue). Ils ont éliminé les dérivés glycuroniques par la méthode de Tollens (naphtorésorcine en solution chlorhydrique) et par l'impossibilité de pouvoir transformer le pouvoir lévogyre en pouvoir dextrogyre par hydrolyse acide. Ils ont éliminé les pentoses qui auraient pu donner la réduction et le pouvoir lévogyre, par la constatation du pouvoir fermentescible du sucre et par la négativité de la réaction de Salkowski (coloration violette de la phloroglucine en milieu chlorhydrique). Par contre, ces auteurs ont obtenu une osazone cristallisée ayant tous les caractères de la glucosazone et de la lévu-

losazone et, en particulier, un point de fusion instantané à 230°.

PAISSEAU, PERRON et MANGEOT ont donc démontré qu'il s'agissait d'un hexose à pouvoir rotatoire lévogyre = le fructose. Ils ont confirmé ce résultat par la recherche spécifique de la réaction de Selivanoff qui s'avéra positive.

Rappelons les résultats obtenus pour l'étude de l'élimination du fructose dans les urines fractionnées.

Heures	Diurèse	Concentrations
8 à 12 heures	87 cc	7,17
12 à 16 heures	54 cc	11,13
16 à 19 heures	60 cc	5,37
19 h au coucher	142 cc	17,85
Pendant la nuit	132 cc	14,35

Ce tableau a permis de montrer l'augmentation du lévulose après les repas.

L'épreuve de lévulosurie provoquée a montré, comme nous le voyons ci-dessous, que l'élimination du lévulose a été maxima au cours de la deuxième heure :

Heures	Vol.Urines	Elimination	Concentrations
1ère heure	36 cc	0,79	22,17
2ème heure	39 cc	1,97	50,18
3ème heure	5,5 cc	0,23	42,59
4ème heure	78 cc	1,24	16,45
5ème heure	58 cc	0,14	2,56

Epreuve d'hyperglycémie provoquée

Témoin	0,85 g/litre
3/4 heure après dingestion } de glucose	-0,92 g/litre
2 heures après	0,95 g/litre

L'épreuve était nettement anormale. L'élévation de la glycémie était insignifiante, mais il fallait tenir compte du fait de l'administration du sucre per os.

En tous cas, l'absence de sucre urinaire pendant l'épreuve permettait d'éliminer tout phénomène de diabète rénal.

Les auteurs ont supprimé de l'alimentation le sucre et les fruits.

Le 13 janvier, une recherche du lévulose dans les urines fractionnées révélait que toute lévulosurie avait disparu. L'enfant recevait à nouveau sucre et fruits. La lévulosurie réapparaissait. Après suppression du sucre, en maintenant les fruits, la lévulosurie persistait. Nouvelle suppression du sucre et des fruits, la lévulosurie disparaissait à nouveau.

PAISSEAU, PERRON et MANGEOT ont alors recherché la relation qui aurait pu exister entre l'absorption et l'élimination du lévulose et ont obtenu les chiffres suivants :

Absorption	Elimination	Concentrations
10	1,83	3,22 pour 1000
20	3,65	3,55 - -
30	4,02	5,37 - -
40	4,66	7,17 - -
50	5,64	8,07 - -

Ils ont poursuivi cette expérience en établis-

sant certaines comparaisons avec d'autres sucres.

Pour 50 g de saccharose qui, par inversion, donne 25 g de lévulose, ils ont obtenu l'élimination de 3,24 g de lévulose, soit une concentration de 3,58 pour 1000, c'est à dire une élimination correspondant à peu près à celle obtenue avec 20 g de lévulose.

Pour l'absorption de 50 g de sorbitol, l'élimination de lévulose a été de 1,14 g à une concentration de 2,87 pour 1000, ce qui semblait montrer que le sorbitol pouvait se transformer dans l'organisme pathologique en lévulose, quoi qu'il était difficile d'affirmer qu'il ne s'agissait pas de sorbose qui est un hexose cétonique comme le lévulose.

L'expérimentation s'achevait par la prise du galactose à la dose d'un gramme par kilogramme.

Pour l'élimination du galactose

	Vol. des urines	Elimination	Concentration
2 premières heures	130 cc	1,59	12,22
De la 2ème à la 4ème h	100 cc	0,10	1,92
De la 4ème à la 10ème h	116 cc	0,79	6,88
De la 10ème à la 24ème h	180 cc	0,65	3,60

Ici, il y avait une élimination à la fois augmentée dans le premier échantillon et anormalement prolongée.

Pour l'élimination contemporaine de
lévulose

	Vol. des urines	Elimination	Concentrations
2 premières heures	130 cc	0,98	7,54
De la 2ème à la 4ème h	100 cc	0,09	0,91
De la 4ème à la 10ème h	116 cc	1,84	15,89
De la 10ème à la 24ème h	180 cc	1,09	6,07

Il y aurait donc un certain parallélisme entre l'élimination du lévulose et du galactose comme l'a montré cette observation.

OBSERVATION N° 4

Nous rapportons l'observation publiée par DEBRE, MARIE et SERINGE, d'un enfant de 6 mois, traité à l'hôpital Hérold pour furonculose.

L'enfant, admis le 19 mai 1937, était atteint d'une éruption dont les premiers éléments étaient apparus dans le dos au début du mois.

A l'examen, lors de l'entrée du nourrisson dans le service : embonpoint exagéré, bébé joufflu, trop gros.

Cet enfant était très abattu, sa température était de 38°5, la nuque et la moitié du dos étaient recouvertes de pyodermites profondes, particulièrement nombreuses au niveau des fosses sous-épineuses et à la base du cou où l'infiltration des téguments formait un bracelet de dermite inflammatoire d'aspect anthra-

coïde. Deux éléments assez volumineux ont été incisés.

La présence de sucre dans l'urine a été constatée dès le début de l'hospitalisation. Une injection d'insuline était mal supportée et se traduisait par un malaise général avec des sueurs abondantes.

Le 21 mai, les urines présentaient les caractères suivants :

- 1° - réduction de la liqueur de Fehling,
- 2° - Pouvoir rotatoire à gauche.
- 3° - Réaction de Legal négative.
- 4° - Absence de furfurol (par ébullition en présence d'acide chlorhydrique)
- 5° - Réaction de Selivanoff positive.

Cette dernière réaction, absolument spécifique du lévulose, a permis aux auteurs de conclure à la présence de ce sucre dans l'urine du malade.

Ils ont éliminé, comme dans l'observation précédente, l'acide beta-oxybutyrique.

Le 23 mai, l'analyse des urines donnait sensiblement les mêmes chiffres : 4,60 g de sucre par litre, ce qui autorisait donc à parler de lévulosurie isolée.

Le 26 mai, le dosage de la glycémie, après ingestion d'un biberon de lait condensé sucré donnait un taux de 2,17 g par litre ; la température était de 38°5 puis descendait en lysis du 28 au 30 mai et redevenait normale ensuite. Cependant, l'état local commençait seulement à s'améliorer. La courbe de poids atteignait son minimum - 6 kg 900 - et commençait sa réascension. Cette amélioration clinique précédait la disparition de la fructosurie.

Jusqu'au 26 mai inclusivement, l'enfant recevait comme chez ses parents 6 biberons de 150 g de lait condensé sucré, le 29 mai, un re-

pas sur deux, composé de babeurre et à partir du 30, il était alimenté uniquement de babeurre.

Pendant ces trois jours, du 28 à midi au 30 à midi, l'élimination du fructose dans les urines fractionnées a été étudiée - les doses trouvées ont varié depuis des traces à trois grammes, et ceci sans rapport apparent avec les repas, si ce n'est le 30 où la fructosurie existait encore une heure après le dernier repas riche en saccharose.

Les urines des vingt-quatre heures suivantes, pas plus que celles des 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 14 juin ne renfermaient de traces de sucre.

Le 31 mai, la glycémie à jeûn était de 2,13 g
Le 9 juin, elle était de 0,97 g
Le 18 juin, l'enfant quittait l'hôpital.

Le traitement antifuronculeux utilisé était l'anatoxine staphylococcique et la levure de bière.

L'enfant fut hospitalisé à nouveau du 20 septembre au 6 octobre 1937 pour faire une nouvelle recherche de trouble hydrocarboné. Son aspect était floride. La totalité des urines de 24 heures a pu être recueillie plusieurs jours de suite, le volume émis oscillait entre 250 cc et 400 cc. Aucun sucre n'y était décelé malgré la richesse en fructose et en saccharose du régime d'épreuve auquel l'enfant était soumis.

Chaque jour, il recevait :

500 g de lait sec
500 g de lait condensé sucré
100 g de jus de raisin, pris en deux fois.

Le 4 octobre : fructosurie provoquée avec ingestion de 6 g de fructose pur en solution aqueuse. Le régime ce jour-là ne comportait que 50 g de jus de raisin. Le fructose n'apparaissait pas dans l'urine.

Le 2 octobre, la glycémie était de 1,22 g
et le 5 octobre de 0,90 g.

Chez ce nourrisson, au cours d'une infection cutanée, l'examen systématique des urines a permis de découvrir une lévulosurie isolée ; celle-ci a disparu par la substitution d'un régime pauvre à un régime riche en saccharose. Quatre mois plus tard, ce trouble n'avait pas reparu ni spontanément, ni par l'ingestion abondante de saccharose et de fructose. Il s'agit donc ici d'un exemple de lévulosurie associée à la furunculose et qui se manifestait comme un trouble métabolique passager.

Une autre observation intéressante par les recherches biologiques qu'elle renferme est celle de HUBER, LIERRE et LAJOUANINE

OBSERVATION N° 5

Il s'agissait d'une fillette de six ans, F... Palmyre, admise dans le service hospitalier pour chorée.

En dehors de tout antécédent pathologique notable, la chorée avait débuté en septembre 1937 par la maladresse des mains. Ce trouble s'était accusé rapidement et avait frappé les membres inférieurs. La marche était devenue hésitante et difficile. Puis, le tableau typique classique de la chorée s'était installé et pendant un mois l'enfant avait été soignée à son domicile par l'antipyrine et l'acide arsénieux. Améliorée en novembre, elle présentait une rechute en décembre. On reprenait alors le traitement classique : l'agitation diminuait, mais l'enfant était molle, incapable de s'asseoir, ni d'exécuter un mouvement coordonné.

A l'entrée, le 30 décembre, cette enfant présentait un tableau typique de chorée molle ; étendue sur le dos, elle était incapable de

s'asseoir ou de se tenir assise ; on observait quelques grimaces de la face et de petits mouvements choréiques. Les mouvements volontaires étaient extrêmement maladroits, aucune préhension n'était possible. Il y avait dysmétrie, adiadococinésie, la station debout était impossible ; les muscles étaient hypotoniques, la force musculaire diminuée et les réflexes cutanés normaux, les réflexes tendinéo-périostés, faibles mais présents, pas de troubles sensitifs. Tous ces signes étaient un peu plus marqués du côté droit. Il n'existait pas de signe viscéral notable, L'enfant était amaigrie et présentait de petits troubles psychiques habituels de la chorée.

Le traitement mis en oeuvre fut la pyrétothérapie et les injections intra-veineuses de vaccins anti-chancrelleux. Ce traitement, commencé le 16 janvier, a coïncidé avec une amélioration assez rapide et très nette dès le 1er février. Le 15 février, disparition des mouvements involontaires, la marche était devenue possible quoique un peu ébrieuse, la station debout normale ; persistance, cependant, d'une légère adiadococinésie, de petits mouvements de la langue et d'une certaine hypotonie. La dernière injection a été faite le 14 mars, l'enfant étant guérie. Parallèlement, l'état général s'était amélioré, le poids avait augmenté de 1,400 kg.

A l'entrée, à l'hôpital, une recherche de sucre dans les urines avait décelé la présence de fructose : pendant tout le séjour, la fructosurie a persisté, du moins tant que l'enfant avait un régime normal contenant des substances hydrocarbonées en quantité notable.

Le 2 janvier, les urines systématiquement examinées, donnaient comme résultat :

- 1° - Réduction de la liqueur de Fehling
- 2° - Déviation à gauche du polarimètre

- 3° - Réactions de Legal et de Gerhardt négatives
- 4° - Absence d'acide béta-oxybutyrique (méthode de Van Slyke)
- 5° - Absence de dérivés glycuroniques et de pentoses
- 6° - Mais réaction de Selivanoff positive.

Il s'agissait donc, ici encore, d'une lévulosurie isolée, son taux était de 6,20 g par litre le 2 janvier, soit 3 g environ par 24 heures.

Le 5 janvier, son taux était de 3,40 g par litre.

Les urines furent systématiquement examinées tous les jours suivants.

La réaction de Selivanoff s'avéra toujours positive. Les dosages montraient des quantités de lévulose allant de 1 g à 2,25 g.

Mais, la lévulosurie disparaissait immédiatement quand l'enfant était soumise à un régime sans sucre et sans fruits. Elles réapparaissait dès le premier jour de régime normal.

Pour apprécier l'importance du facteur alimentaire dans cette lévulosurie, les auteurs ont pratiqué deux épreuves de lévulosurie provoquée par ingestion à jeûn de 20 g de lévulose (le poids de l'enfant était de 18 kg).

Urines prélevées au bout de :	Elimina- tion	Volume	Concentra- tion
1 heure	3,20	130cc	24,6 %.
3 heures	3,80	110cc	52,7 -
6 heures	0,80	95cc	8,4 -

C'était donc entre la première et la troisième heure que l'élimination était maxima.

La deuxième épreuve fut pratiquée 15 jours

plus tard.

Après une ingestion de 20 g de lévulose, on obtenait une élimination de 8,60 g au bout d'une heure pour un volume de 220 cc soit une concentration de 39,1.

Les échantillons suivants ne contenaient pas de lévulose.

La même épreuve pratiquée chez un témoin normal de même poids a montré l'absence totale de lévulose dans tous les échantillons. L'enfant par ailleurs, n'avait jamais présenté de glycosurie ; une péreuve de glycosurie alimentaire, par ingestion de 30 g de glucose, fut négative.

Une épreuve d'hyperglycémie, provoquée par ingestion à jeûn de 25 g de glucose, a donné les résultats suivants :

Glycémie à jeûn (en grammes pour
1000)

30 min. après ingestion	0,81
1 heure	1,15
1 ½ heure	0,57
2 heures	1,51
2 ½ heures	1,47
3 heures	0,91

c'est à dire des résultats sensiblement normaux.

L'épreuve de galactosurie provoquée a donné, après ingestion de 20 g de galactose à jeûn, une élimination de 6,66 g pendant les deux premières heures pour un volume de 125 cc, soit une concentration de 53,2. Les autres échantillons ne contenaient pas de galactose. L'épreuve était donc normale.

Les mêmes auteurs présentaient, un an plus tard, l'observation suivante :

OBSERVATION N° 6

CAP... Raymond, 8 ans, était hospitalisé le 12 mai 1939, pour une angine érythémato-pultacée survenue dix jours après une amygdaléctomie, température à 40°. Aucun signe objectif en dehors de l'angine. Morphologie normale. Pas d'antécédents notables. Aucun médicament n'avait été administré avant l'entrée à l'hôpital. L'angine a guéri simplement en cinq jours.

Les urines, à l'entrée du malade, dans les mictions des 24 premières heures, produisaient:

- 1° - la réduction de la liqueur de Fehling avec un abondant précipité orangé ;
- 2° - pouvoir rotatoire à gauche ;
- 3° - réaction de Legal négative ;
- 4° - réaction de Tollens négative ;
- 5° - réaction de Selivanoff et réaction de Harlay positives.

Le dosage polarimétrique et le dosage par réduction montraient un taux de 5 g de lévulose par litre.

Le lendemain de son admission, on avait constaté que le pouvoir réducteur avait disparu. De plus, pendant les 4 jours pendant lesquels l'enfant était resté dans le service et lors de ses passages ultérieurs, aucune lévulosurie n'avait pu être décelée.

Le 13 mars, à la fin de la période de lévulosurie, la glycémie était de 0,75 g et la réserve alcaline de 58 volumes.

Les auteurs firent une épreuve de tolérance à différents sucres qui étaient le glucose, le lévulose et le saccharose.

Epreuve de tolérance aux sucres

	24 mai 1939 Ingestion de 50 g de glucose	31 mai 1939 Ingestion de 50 g de lévulose	7 juin 1939 Ingestion de 50 g de saccharose
Glycémie à jeûn	1 g	1 g	0,86
30 minutes après ingestion	1,02 g	1,18 g	1,16
1 heure après ingestion	0,99 g	1 g	0,84
1 ½ heure après ingestion	0,89	1,02 g	1,24
2 heures après ingestion	0,81 g	1,11 g	1,40
2 ½ heures après ingestion	0,82 g	1,08 g	0,98
Sucre réd. dans les urines	0	0	0

On a pu remarquer que si la 3ème épreuve était normale, les deux premières montraient une courbe basse d'hyperglycémie qui était apparemment indépendante de tout trouble portant sur le transit digestif. Il n'existait plus en tout cas, s'il avait pu exister lors de la période de lévulosurie, aucun trouble de type diabétique.

Un dernier test a consisté le 12 Juin 1939 à faire prendre à l'enfant, dans la journée, une grande quantité de lévulose et de saccharose sous forme de fruits abondants, de lait concentré sucré et de plats sucrés. Les urines étaient trouvées indemnes de tout sucre réducteur.

Voici donc un nouveau cas concernant une lévulosurie apparaissant comme une anomalie transitoire et fugace et sans conséquence pathologique particulière.

D'autres cas de fructosurie essentielle sont rapportés par Benjamin SACHS.

OBSERVATION N°7

Premier cas

A. G..., Israélite, âgé de 7 ans, fut admis à l'hôpital pour fièvre, asthénie, gorge rouge, douleurs diffuses. Ces symptômes s'étaient manifestés depuis une à deux semaines. Un cousin du côté paternel et ses deux enfants étaient traités pour méliturie. Grâce à la coopération du Docteur FISHER, ces deux parents ont été examinés et on n'a pas trouvé de fructosurie.

A son admission, l'enfant était très abattu.

En dehors de l'atteinte pharyngée, on notait un pouls rapide (132/minute), les bruits du coeur étaient sourds, un souffle difficile à interpréter était entendu à l'apex.

Dans l'urine, on trouvait une substance réductrice, mais pas d'acétone.

On a trouvé d'abord une courbe de tolérance au glucose atypique, puis normale. L'identification de la substance réductrice de l'urine a montré qu'il s'agissait de fructose.

Pendant le séjour à l'hôpital, on notait bientôt l'apparition d'un souffle systolique apical qui était transmis à l'aisselle. Les bruits du coeur devenaient encore plus sourds. Dix jours après son admission, il y avait décompensation cardiaque typique. Le traitement mis en oeuvre consistait en oxygène, calmants et diurétiques. Après quatre semaines environ, le malade lentement commença à s'améliorer. Au bout de deux mois, il put rentrer chez lui pour sa convalescence.

Il s'agissait donc d'un rhumatisme articulaire aigu, avec péricardite puis décompensation cardiaque et d'une fructosurie essentielle.

Deuxième cas

Au cours de l'investigation sur la famille de ce malade, on a découvert qu'un de ses frères, âgé de 9 ans avait du fructose dans l'urine. L'histoire antérieure de ce jeune malade ne montrait aucune autre anomalie.

Dans le tableau suivant, mise en évidence des réactions permettant le diagnostic de fructosurie essentielle dans les cas 1 et 2.

Par réduction		Par rotation optique		Par fermentation	Selivannoff	Point de fusion du phényl fructasazone
Après ferm.	Av.régime libre en fructose	Après ferm.	Av.régime libre en fructose			
1,6	trace	Cas 1		1,4	+	153°C
		1,5	0			
2,0%	trace	Cas 2		1,8	+	153°C
		2,2	0			

Résultats du test de tolérance aux sucres dans les cas 1 et 2

Sucre dans le sang (mg/100 cm³)

Substance test : Glucose 50 g donné per os

Minutes après ingestion	Cas 3		Témoin		Cas 2	
	Total sub. réd.	Fructose	Total Sub. réd.	Fructose	Total sub. réd.	Fructose
0	81	0	90	0	48	0
30	145	0	167	0	109	0
60	142	0	137	0	183	0
120	103	0	130	0	100	0
Substance test : Fructose 50g per os						
0	73,3	0	57,9	0	9,5	0
30	89,2	38	94,1	13,4	69,2	14,5
60	131,2	61,6	83,5	16,4	80,0	27,1
120	100,4	52	78,3	8,4	14,3	30,9
180	85,9	22,2	81,6	7,8	87,6	20,1

Enfin, pour s'assurer quel était le rôle du foie et du rein dans le métabolisme du fructose, d'autres épreuves ont été effectuées et sont exposées dans le tableau suivant :

	Cas 1	Cas 2
Tèst de tolérance au galactose	Normal	Normal
Test de Takata Ara	Normal	Normal
B.S.P. après 5 min.	75 % du produit est présent dans le sérum	90 % du produit est présent dans le sérum
après 30 min.	0	0

Dans le sang

	Cas 1	Cas 2
Fibrinogène	0,319	0,210
Phosphatase (unités Bodanski	10	11
Azote non protidique mg/100cc	32	28
Clearance à la créatinine (mg %)	15,25	5,31

Les auteurs poursuivirent leurs travaux en mesurant le taux d'acide lactique formé après ingestion de fructose chez deux individus normaux et chez les deux malades.

Ils ont ainsi conclu: chez les sujets normaux, il y a un accroissement appréciable du taux d'acide lactique dans le sang, tandis que chez les sujets atteints du fructosurie essentielle, on ne note aucune augmentation semblable.

Jusqu'en 1942, la seule observation faite précédemment sur le taux d'acide lactique dans le sang, dans un cas de fructosurie essentielle, était celle d'un cas rapporté par EDHEN, ERDEN et STEINITZ. Les résultats étaient sensiblement identiques.

Résultats des tests de tolérance au fructose dans
les cas 1 et 2
 (Constituants du sang en mg / 100cc)

Sujet	Temps après ing. min.	Total subst. réd.	Fructose	Acide lactique
Contrôle témoin 1 normal	0	87	0	12,5
	30	117	7,9	20,0
	65	113	7,2	26,0
Contrôle témoin 2 normal	0	91	0	17,2
	30	116	3,7	22,6
	65	112	4,6	29,4
Cas N° 1 A.G.	0	96	0	16,4
	30	128	42,5	17,5
	65	129	17,8	28,2
Cas N° 2 N.G.	0	...	0	12,4
	30	132	31,5	12,1
	65	138	13,6	12,6

OBSERVATION N° 8

LEVINE et TABENHAUS rapportent le cas suivant : M.F...., âgée de 35 ans a été adressée en 1953, à l'Hôpital "Michael Reese" pour mener une étude plus approfondie d'une fructosurie essentielle qui avait été détectée pendant sa grossesse.

Cette malade était venue pour un examen de routine au huitième mois. L'examen des urines avait montré la présence de substances réductrices. Elles n'avait ni polydypsie, ni polyurie, ni aucune perte de poids à ce moment de l'examen. L'identification de la substance réductrice de l'urine a montré qu'il s'agissait de fructose.

Aucun régime spécial ne lui était alors imposé.

D'ailleurs cette malade n'avait jamais eu aucun symptôme de méliturie. Cependant, en 1945 et en 1949, des substances réductrices non identifiées avaient été trouvées dans l'urine au cours d'examens systématiques.

Cette femme avait eu trois grossesses suivies de délivrances normales - 7 ans, 4 ans et 1 an ½ avant son admission. A son entrée dans le service, elle était au huitième mois de sa quatrième grossesse.

Dans la famille de cette malade, on ne retrouvait aucun cas de diabète ; les enfants n'ont pu être testés pour recherche de substance réductrice dans l'urine.

Son père était mort à 67 ans, la cause de ce décès était inconnue. La mère était morte à 75 ans d'un accident cérébro-vasculaire.

Un de ses frères décéda à l'âge de 10 ans d'anémie pernicieuse, un autre frère et une soeur étaient en bonne santé.

L'histoire de la malade ne présentait rien de particulier, en dehors d'une rougeole et d'une varicelle vers l'âge de 6 à 8 ans.

Examen de la malade : bon état général ; tension artérielle 11 / 7 ; température normale ; pupilles rondes et égales : réaction normale à la lumière, accommodation normale, pas de nystagmus, pas de coloration jaune des conjonctives, la glande thyroïde n'était pas augmentée de volume. ; pas de ganglions palpables ; coeur régulier, bien frappé ; pouls : 68 ; poumons normaux à la percussion et à l'auscultation ; la taille de l'utérus correspondait à une grossesse normale pour 7 ème mois. La rate et le foie n'étaient pas palpables ; au niveau du foie, pas de point douloureux sensible à la pression ; réflexes tendineéo-périostés normaux ; pas d'atteinte neurologique.

Laboratoire :

<u>Numérations</u> :	hématies	4.100.000
	leucocytes	12.000
Hémoglobine		12,8 g
Hématocrite		38 p.cent
Vitesse de sédimentation		Normale
Glycémie		73 mg p. cent
Urée		16,5 mg p. cent
Créatinine		1,0 mg p. cent
Protéine		6,6 mg p. cent
Albumine		3,7 g p. cent
Globuline		2,9 g p. cent
Cholestérol total		278 mg p. cent
Cholestérol estérifié		192 mg p. cent
Thymol		12 U.V.
B.S.P.		30 p.cent et
		2 p. cent

Urines :

pH	5,5
Densité	1014
Albumine	0
Sucre	0
Acétone	0

Quelques cellules épithéliales ; 2 à 3 leucocytes et quelques bactéries.

Enfin, le taux de fructose dans le sang de cette malade était de 84 mg pour cent, donc beaucoup plus élevé que chez l'individu normal dont le taux est d'environ 12 mg pour cent.

Il y aurait donc une possibilité certaine d'abaissement du seuil rénal pour le fructose.

Ces huit observations nous ont permis de montrer la rareté de cette maladie et le fait fréquent de sa découverte fortuite.

Nous constatons également que la fructosurie essentielle est parfaitement supportée dans tous les cas rapportés ci-dessus.

CHAPITRE II

-:-

ETUDE BIOLOGIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIQUE DE LA LEVULOSURIE

-:-

Nous n'envisagerons ici que les notions essentielles susceptibles d'éclairer la physiopathologie de la lévulosurie.

En effet, nous savons que si le glucose est le plus important des oses servant à la nutrition, notre nourriture contient d'autres sucres, des hexoses, ainsi que des pentoses. Les hexoses principaux sont le galactose et le fructose. Le premier est apporté sous forme de lactose, le second sous forme de saccharose le plus souvent. Dans l'alimentation du nouveau-né, le sucre de lait représente la seule source glucidique, ce qui revient à dire que la moitié des sucres qu'il ingère est du galactose. Chez l'enfant et chez l'adulte, c'est surtout le fructose qui a une certaine importance à côté du glucose. Ses sources sont essentiellement végétales : soit à l'état libre dans la plupart des fruits, le miel, soit comme composant du saccharose (saccharose = glucose + fructose) dans le sucre de canne ou de betterave, dans les fruits mûrs, soit encore polymérisé dans l'inuline.

Par contre, le lait et la viande n'en contiennent pratiquement pas.

Si l'on étudie le comportement métabolique de ces différents sucres, contrairement aux opinions admises jusqu'alors, on s'aperçoit que le fructose se distingue à plusieurs égards du glucose, surtout en ce qui concerne son métabolisme intermédiaire. Il est en fait métabolisé pour la plus grande partie dans le foie ; il est d'ailleurs plus facilement transformé en glycogène hépatique que le dextrose, il est également mieux toléré par le diabétique, ce qui est à la base de son utilisation thérapeutique ; dans certains cas, le fructose est aussi accessoirement métabolisé dans les muscles et les autres tissus.

Par ailleurs, certaines études ont permis de mettre en évidence la présence normale du fructose dans certaines sécrétions et le fait qu'il pouvait exister dans le sang à un taux relativement élevé, et ceci, dans certaines conditions.

Les différences qui existent, en fait, entre le métabolisme du glucose et celui du fructose, ont été constatées en premier lieu très probablement par KULZ.

Cet auteur a montré dès 1874 que l'organisme diabétique a perdu la faculté d'utiliser le glucose et conservé cependant la propriété de brûler le fructose.

MINKOWSKY, d'ailleurs, a confirmé ces faits chez le Chien pancréatectomisé.

Après ingestion du fructose, l'élimination de CO_2 par l'air respiratoire augmente beaucoup

plus fortement qu'après l'ingestion de glucose (JOHANNSEN, 1904). Cela signifie que le fructose est plus facilement transformé en acide lactique que le glucose. Cette production considérable de l'acide lactique par ingestion de fructose se traduit donc par l'élévation du quotient respiratoire chez le sujet normal. L'acide lactique formé déplace en effet le CO_2 du bicarbonate de la réserve alcaline et provoque ainsi son élimination.

OPPENHEIMER, en 1912, a perfusé également un foie isolé avec des solutions sucrées et a montré une plus forte production de lactate avec le fructose qu'avec le glucose.

Les CORI, en 1924, ont fait une étude très poussée des hexoses. Ces auteurs ont noté les taux différents de formation du glycogène en utilisant au cours de leurs expériences soit du glucose, soit du fructose, soit du galactose.

Or, ils ont pu montrer que c'est après ingestion du fructose que se forme la plus grande quantité de glycogène hépatique.

Le fructose serait le meilleur glycogénateur que nous connaissions.

De nombreuses études expérimentales ont permis de constater que, normalement, le foie transforme 80 pour cent du lévulose ingéré en glycogène et 20 pour cent en acide lactique.

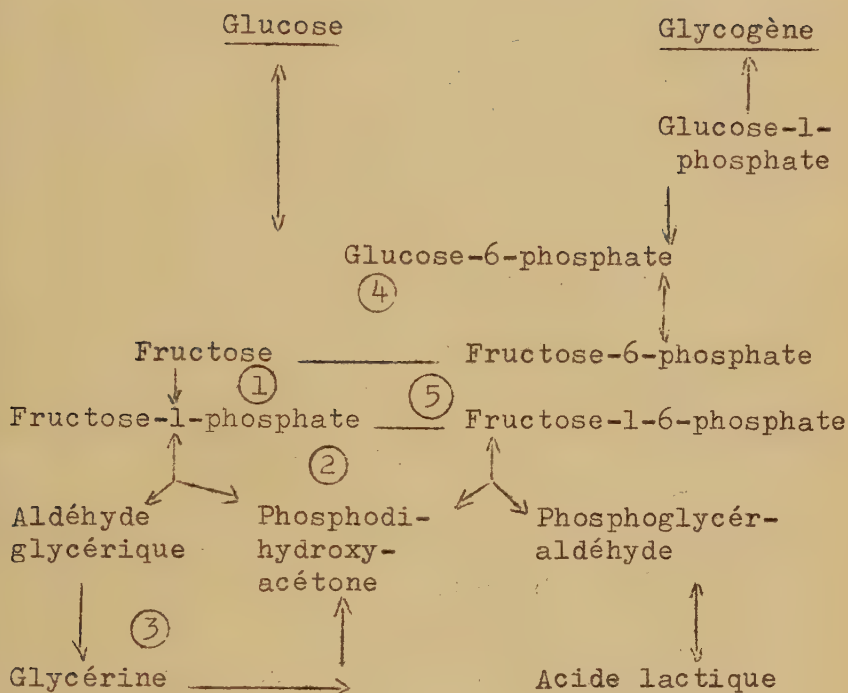
Enfin, EMBDEN et ISAAK ont observé que le foie du Chien diabétique est incapable de transformer le dextrose en acide lactique, tandis qu'il en produit des quantités considérables au cours de la perfusion d'une simple solution de fructose.

Le fructose n'est donc pas simplement un précurseur à la formation du glucose; il est plus facilement dégradé que ce dernier par le tissu hépatique et il peut être utilisé dans des conditions où le métabolisme du glucose est fortement altéré. Le diabétique peut, par exemple, ingérer des quantités considérables de fructose sans augmentation de la glycosurie et sans apparition de fructose dans les urines.

En même temps que son foie s'enrichit en glycogène, l'organisme entier bénéficie de la dégradation rapide du fructose. Nous pouvons traduire ces faits en d'autres termes, en disant que la tolérance au glucose chez le diabétique et chez le Chien pancréatectomisé est très perturbée, par contre, la tolérance au fructose reste normale.

L'élévation de l'acide lactique et la chute du phosphore que l'on observe à l'état normal, aussi bien après surcharge de glucose que de fructose, persistent chez le diabétique, si l'on administre du fructose, alors qu'elles manquent après administration du glucose.

Ceci est vrai au niveau du foie, le fructose est métabolisé plus vite que le glucose (voir schéma I, réactions 1, 2, 3); par contre, au niveau des muscles, le fructose est métabolisé plus lentement (voir schéma I, réactions 1, 4, 5).



Représentation schématique des principales étapes enzymatiques du métabolisme du fructose :

- 1 - fructokinase spécifique dans le foie et les muscles
- 2 - 1-phospho-fructaldolase } dans le foie et non
- 3 - glycérine-déshydrase } dans les muscles
- 4 - hexokinase non spécifique
- 5 - 1-phospho-fructokinase

Nous pensons développer succinctement les réactions qui concernent le métabolisme du fructose, ce qui nous amènera par conséquent à montrer quels sont les facteurs capables d'entraîner par leur absence, cette lévulosurie essentielle.

Nous savons, en effet, que la première étape

dans l'utilisation des hexoses est toujours l'introduction d'un reste phosphoryle qui est fourni par l'A.T.P. ou acide adénosine-triphosphorique. Cette réaction est catalysée par une hexokinase dont la découverte est due à MEYER-HOFF. Nous savons qu'il existe deux hexokinases différentes : la première est l'enzyme de la levure qui a été cristallisée par KUNTZ et M. DONALD (1945). Ce ferment réagit avec le glucose, le fructose et le mannose ; le galactose n'est pas attaqué, l'ester formé est l'hexose-6-phosphate. L'affinité de l'enzyme n'est pas la même. En fait, elle diminue dans la série du glucose au fructose. Une hexokinase réagissant avec les mêmes sucres se trouve également dans les tissus animaux, les muscles, le foie et le cerveau. Mais, il existe dans le muscle, un second enzyme (CORI et STEIN, 1947) qui agit sur le fructose seulement et non sur le glucose. Le même ferment existerait dans le tissu hépatique, il est appelé la fructokinase par ces auteurs.

D'autres expérimentateurs, dont TESTA, sont parvenus à séparer du foie une fraction protéinique qui montre une forte activité fructokinase sans réagir sur le glucose.

Cependant, cet enzyme n'est pas spécifique, il transfère le phosphate de l'A.T.P. aux autres cétohexoses : le sorbose et la tagatose. Pour cette raison, TESTA a proposé le nom de cétoquinase au lieu de fructokinase. Grâce à la présence de ce ferment, le fructose est plus rapidement phosphorylé que le glucose dans les coupes de foie comme dans le tissu hépatique homogénéisé (WESTLING et collaborateurs).

Types d'hexokinases

	<u>Substrats</u>	<u>Répartition</u>
<u>Hexokinase non spécifique</u>	glucose	levure
	mannose	cerveau
	fructose	foie

<u>Hexokinase spécifique</u>	fructose	muscle
	sorbose	foie
	tagatose	

Dans le schéma précédent, nous voyons que le premier ester produit est le fructose-1-phosphate. C'est TESTA qui l'a identifié : l'incubation du fructose avec la cétokinase purifiée donne un ester qui, isolé sous forme de sel de baryum, est comparé à l'ester fructose-1-phosphorique obtenu par synthèse. Les deux esters sont identiques.

En réalité, le fructose-1-phosphate ne figure pas dans le schéma des premières étapes du métabolisme des hexoses. Comment cet ester se transforme-t-il, par conséquent, dans les tissus animaux ? Pour fournir du glycogène, il doit être acheminé vers l'ester de Cori, afin d'être transformé en triose, c'est-à-dire, pour être dégradé il doit passer par l'ester fructose-1-6-diphosphorique. Or, les réactions de l'ester 1-phosphorique du fructose sont peu connues.- le fructose-1-phosphate, en l'absence de fluorure inhibiteur des réactions phosphatases, perd rapidement son phosphore, ceci par l'intermédiaire de l'ester 6-phosphorique.

CORI et ses collaborateurs, en se servant d'un test optique fondé sur la réduction de la codéhydrogénase II, en présence du "Zwischen-Ferment" de WARBURG, ont constaté la formation de glucose-phosphate. Ces faits expérimentaux amènent à penser qu'il existerait dans le foie une mutase catalysant la transformation réciproque des esters 1- et 6-phosphoriques du fructose.

En réalité, le problème reste encore posé pour savoir si c'est par l'intermédiaire du fructose-6-phosphate ou par phosphorylation

directe de l'ester en position 6 que se produit la transformation du fructose-1-phosphate en ester hexose-diphosphorique.

Les expériences de LENHARDT et TESTA, en 1952 dans les extraits de poudre acétonique de foie contenant du fluorure de sodium, montrent qu'il se forme à partir du fructose-1-phosphate un ester stable qui n'a pu être identifié, ni avec un phosphate d'hexose, ni avec un phosphate de triose. Sa formation semblerait nécessiter la présence d'un cofacteur dialysable.

En résumé, les esters phosphoriques du fructose - fructose-1-phosphate, fructose-6-phosphate et fructose-diphosphate - sont des intermédiaires métaboliques importants.

HERS a plus spécialement rappelé le fait qu'en dehors du foie, il existe une certaine participation du tissu rénal à ce phénomène de transformation du fructose en glucose. Ceci avait, d'ailleurs été démontré par GODA (1938), STENVARD et THOMSON (1941) et REINCKE (1944). Par contre, les muscles assimileraient mal le fructose, en présence de quantités de glucose normalement présentes dans le sang. Ce sont les données obtenues par WICK, SCHERILL et DRURY (1953), chez le Lapin éviscéré ; par WEICHSCHBAUM, MARGRAF et ELMAN (1953), chez l'homme. Les résultats de ces derniers auteurs indiquent que les différences artério-veineuses de la fructosémie, telles qu'elles ont été observées par WEINSTEIN et RUE (1952) et par VAN ITALLIE, MOYAN, CATHCART, LEDUC et DOTTI (1953) s'expliquent par un phénomène de stockage sans utilisation réelle. Dans le cas du muscle isolé, incubé en présence de fructose et en l'absence de glucose, MACKLER et GUEST (1953) ont constaté une nette utilisation du fructose, que la présence du glucose inhiberait.

Le cerveau serait incapable, par contre, d'utiliser le fructose et cette déficience est rattachée par PARK, MORGAN, KOLMAN, WRIGHT

et JOHNSON à l'imperméabilité de la barrière hémato-encéphalique au cétose.

L'utilisation directe du fructose produit toute une série de phénomènes dans l'organisme, d'une manière plus rapide et plus marquée après surcharge de ce sucre, qu'après l'administration d'une quantité équivalente de glucose, et ceci, malgré une absorption digestive qui est, selon CORI, deux fois plus lente pour le cétose. Ces différents phénomènes sont : la synthèse du glycogène hépatique (CORI, 1926) l'élévation de la lactacidémie et la pyruvémie (WIERZUCHOWSKI et LANIENSKI, 1931), l'augmentation du quotient respiratoire (TOGEL, BREZINA, DURIG, 1913) et du métabolisme (LUSK, 1915), l'oxydation de l'alcool (CAPENTER et LEE, 1938) et l'acétylation des sulfamidés (HEINRICH, GOLDSCHMIDT, LAMPRECHT et RITZL, 1953). La plupart de ces résultats ont été contrôlés par d'autres auteurs travaillant sur l'animal ou sur l'homme et, plus récemment, par des recherches faites sur des coupes de tissu hépatique. Ainsi, deux chercheurs, MENDELHOF et WEICHSCHBAUM (1953) ont calculé chez l'homme une clearance hépatique de 278 ml par minute pour le glucose et de 750 ml par minute pour le fructose. 20 à 50 pour cent du fructose utilisé étant convertis en acides lactique et pyruvique. De plus, une certaine stimulation de l'utilisation du glucose est réalisée par la présence même du fructose, comme nous avons eu l'occasion de le signaler précédemment à propos du diabète.

Nous donnons ici un schéma plus complet (HERS) de la transformation du fructose dans l'organisme, et ceci, en soulignant que CORI, OCHOA et SLEIN (1951) ont cru pouvoir interpréter leurs résultats par l'existence d'un enzyme qui serait pour ces auteurs la phosphofructokinase qui catalyserait la transformation du fructose-1-phosphate en fructose-6-phosphate.

Ce schéma reprend avec plus de détails celui que nous avons rapporté plus haut.

A - Chaîne glycolytique

- 1 - Phosphorylase
- 2 - Phosphoglycomutase
- 3 - Glucose-6-isomérase
- 4 - 6-phosphofructomutase $\text{ATP} \longrightarrow \text{ADP}$
- 5 - Hexose-diphosphatase
- 6 - Aldolase
- 7 - Triose-phosphate-isomérase
- 8 - Triose-phosphate-déshydrogénase
 $\text{DPN} \xrightleftharpoons{+ \text{H}^+} \text{DPNH}$
- 9 - Phosphoglycérokinase $\text{APP} \xrightleftharpoons{\hspace{1cm}} \text{ATP}$
- 10- Phospho lycéromutase
- 11- Enolase
- 12- Pyruvokinase $\text{APP} \xrightleftharpoons{\hspace{1cm}} \text{ATP}$
- 13- Lactico-déshydrogén se $\text{DPNH} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{DPN}^+$

B - Métabolisme des hexoses

- 14-15-16 - Hexokinase $\text{ATP} \xrightleftharpoons{\hspace{1cm}} \text{ADP}$
- 17- Mannose-6-phosphate-isomérase

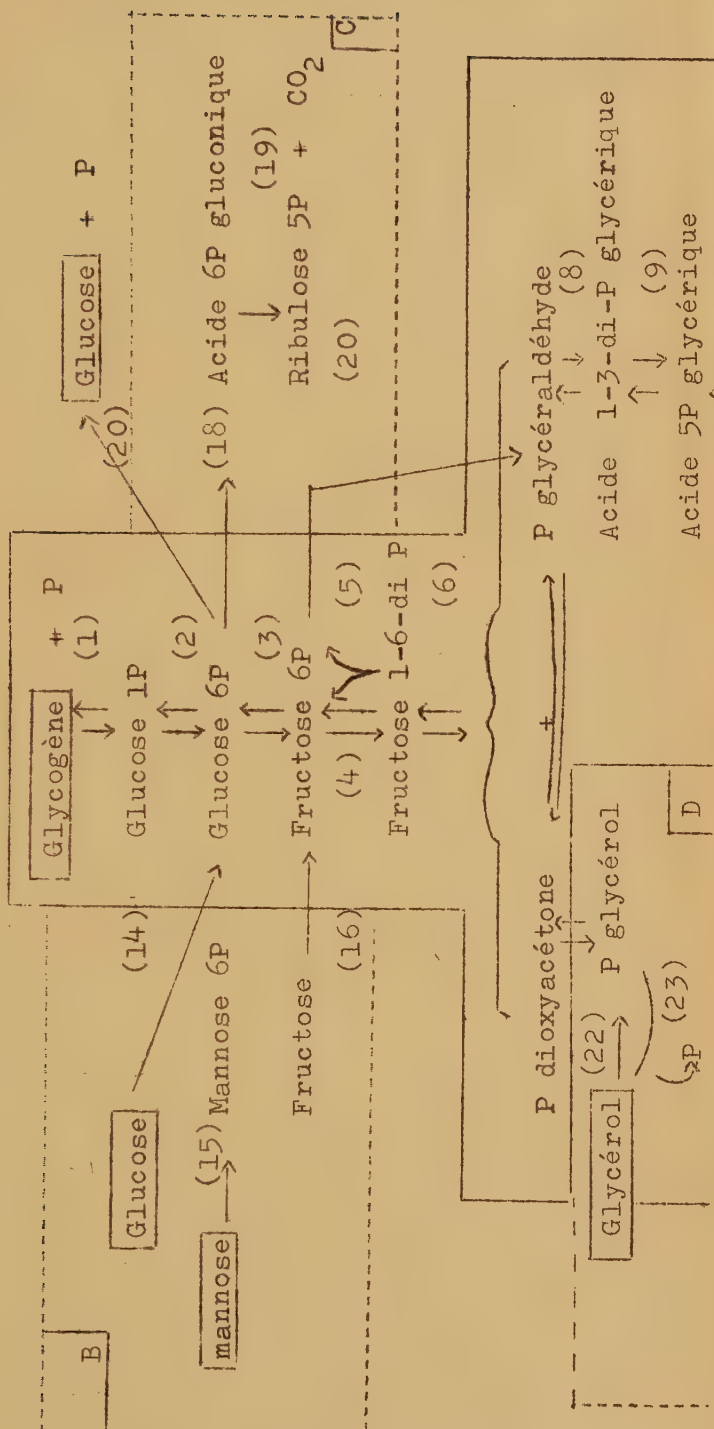
C - Cycle oxydatif des pentoses-phosphates

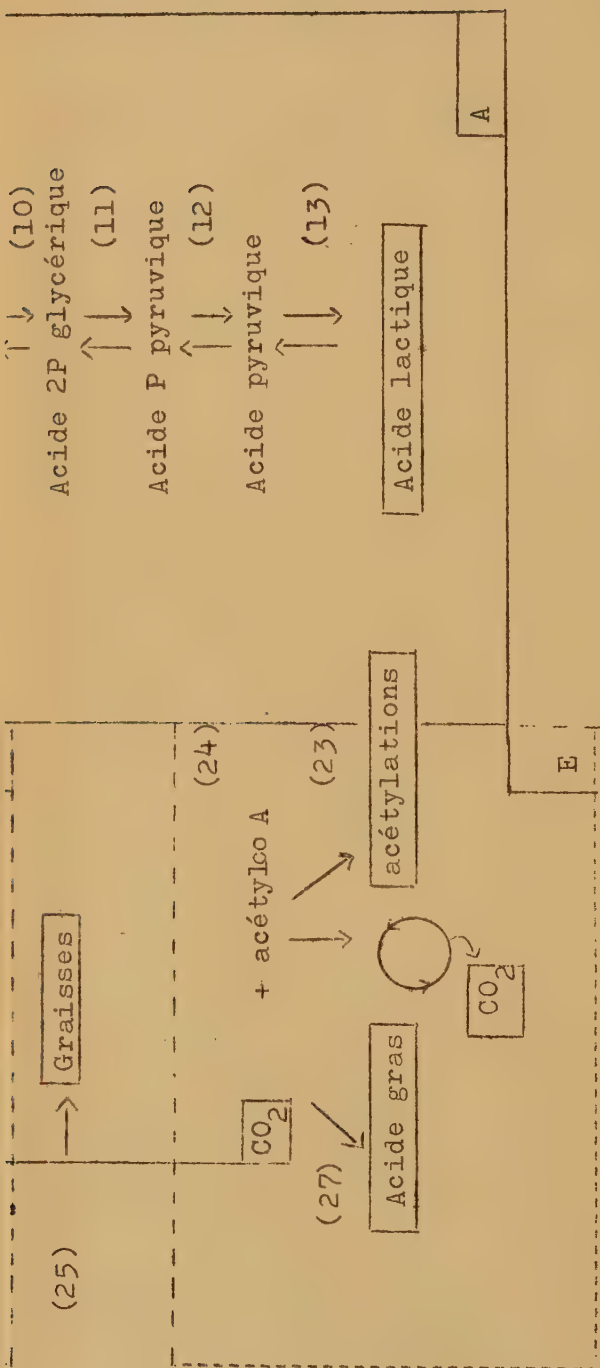
- 18- Glucose-6-phosphate-déshydrogénase
 $\text{TPN}^+ \xrightleftharpoons{\hspace{1cm}} \text{TPNH} + \text{H}^+ + \text{lactonase}$
- 19- 6-phosphogluconate-déshydrogénase
 $\text{TPN}^+ \xrightleftharpoons{\hspace{1cm}} \text{TPNH} + \text{H}^+$
- 20- Phosphopentoépimérase et isomérase, trans-kélotase et transaldolase

D - Métabolisme du glycérol

- 21- Glycérophosphate-déshydrogénase
 $\text{DPNH} + \text{H}^+ \longrightarrow \text{DPN}^+$
- 22- Glycérokinase $\text{ATP} \longrightarrow \text{ADP}$
- 23- Phosphatase

Voie Glycolytique





E - Métabolisme de l'acide pyruvique

- 24 - Pyruvoxydase
COA + DPN⁺ DPNH + H⁺
- 25 - Acétylases
- 26 - Cycle des acides tricarboxyliques
- 27 - Synthèse des acides gras

F - Synthèse des graisses

G - Formation du glucose

- 29 - Glucose-6-phosphatase

L'étude rapide du métabolisme du fructose nous ramène au problème de la fructosurie qui peut se rencontrer dans des circonstances différentes, telles que nous serons obligée d'en donner une classification ultérieurement, de manière à en distinguer la fructosurie essentielle ou fructosurie bénigne héréditaire. Mais il nous semble utile, pour plus de clarté, d'aborder ici le diagnostic biologique de la fructosurie et, par conséquent, de nous permettre un bref rappel sur la chimie des sucres - en soulignant les caractéristiques chimiques du fructose - de façon à pouvoir différencier la fructosurie des autres méli-turies de l'enfant. Identifier le fructose pose, en effet, un certain nombre de problèmes biochimiques et exige un nombre donné d'examens de valeur plus ou moins grande.

°
° °

ETUDE CHIMIQUE

Deux types de sucres peuvent se rencontrer dans l'urine.

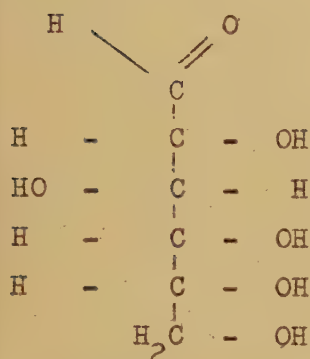
I - Les oses ou sucres simples sont des poly-alcools dotés d'une fonction réductrice, aldéhyde ou cétone.

Le groupement aldéhyde (CHO) est obligatoirement en bout de chaîne, sur le carbone 1. La fonction cétone (CO) est toujours sur le deuxième carbone.

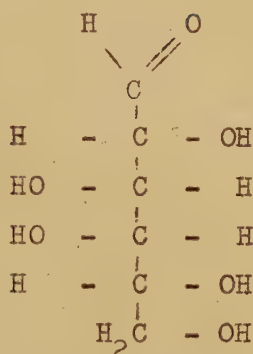
a - les hexoses ont 6 atomes de carbone. Parmi ceux qui nous intéressent, citons :

1. deux aldoses : le glucose et son isomère, la galactose qui n'en diffère que par le carbone 4.

Leur formule linéaire est :

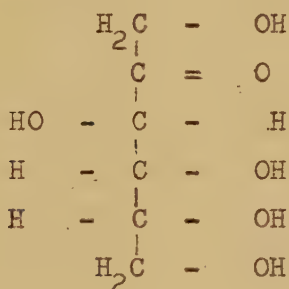


glucose



galactose

2. le fructose ou lévulose est un cétose en C₆.



b - les pentoses ont 5 atomes de carbone, certains sont des aldoses (arabinose), d'autres des cétoses (xylulose et xylocétose).

La présence constante d'un radical aldéhyde ou cétone explique le pouvoir réducteur des pentoses et des hexoses.

II - Les diholosides résultent de la condensation de deux molécules d'oses (en pratique de 2 hexoses).

Ainsi, le saccharose, qui n'est pas un sucre réducteur, car il est formé de glucose et de fructose unis par leur fonction réductrice.

Par contre, le lactose formé de glucose et de galactose reste réducteur. La fonction aldéhyde de l'un est, en effet, unie à la fonction alcool secondaire de l'autre, laissant libre un oxhydrile.

Voici donc les épreuves exigibles pour l'identification d'un sucre dans l'urine :

a - la réduction de la liqueur de Fehling à chaud ou à froid est l'épreuve de dépistage courante. Mais, il faut remarquer que le fructose réduit à froid la liqueur de Fehling. Cependant que glucose, galactose, lactose la réduisent à chaud et d'autres substances réductrices peuvent se trouver dans l'urine : outre l'albumine et l'acide urique, éliminés par défécations, la mélanine et l'alcaptone qui noircissent à l'air, il faut rappeler la possibilité de trouver des dérivés glycuroniques, en particulier après absorption d'antipyrine, de pyramidon et de camphre. Ces dérivés donnent, en milieu chlorhydrique avec la naphtorésorcine, un pigment violet éthérosoluble (TOLLENS).

b - fermentation par la levure de bière. Le fructose est un sucre fermentescible, comme le glucose et le maltose. Mais il faut une souche très pure et certains auteurs préfèrent utiliser une culture de Monilia.

c - pouvoir rotatoire au polarimètre. En dehors de certains pentoses, tous les sucres dévient le plan de la lumière polarisée. Seul, le fructose est lévogyre et reste à distinguer des glycuronates.

d - formation d'osazones distinctes par l'aspect de leurs cristaux et par leur point de fusion. Cette recherche exige une concentration suffisante de sucre réducteur.

Dans un tube à essais à demi rempli d'urine, on ajoute environ 10 centigrammes de chlorhydrate de phényl-hydrazine et 20 centigrammes

d'acétate de sodium ; on porte à l'ébullition au bain-marie pendant une heure, puis on laisse refroidir plusieurs heures. Les cristaux qui se forment sont examinés au microscope. Ainsi, la phényl-hydrazine, réagissant sur la fonction réductrice, a donné une phénylhydrazone. Un excès de réactif a oxydé la fonction alcool adjacente en aldehyde ou cétone, qui réagit, à son tour, avec une troisième molécule de phénylhydrazine, pour donner une osazone. Cette formation efface les caractéristiques des carbones 1 et 2, et les sucres qui ne diffèrent que par les groupements fixés sur ces 2 carbones donnent les mêmes osazones, comme c'est le cas pour le fructose et le glucose,

Le saccharose, sucre non reducteur, ne donne pas d'osazone.

e) Réactions spécifiques

- Réaction de Selivanoff, caractéristique des hexoses cétoniques, notamment du fructose.

Le réactif est préparé avec :

résorcine	0,15 g ₃
HC l	100 cm ³
eau	200 cm ³

A 5 cm³ de réactif, on ajoute quelques gouttes d'urine et on porte quelques secondes à l'ébullition.

Il se produit, en présence de fructose, un précipité rouge qui, dissous dans l'alcool amylique, donne au spectroscope une bande d'absorption caractéristique, dans le vert.

f) La réaction de Bial caractérise les pentoses. A 5 cm³ du réactif suivant :

Orcinol	0,30 g
HCl à 30 p.cent	100 cm ³
Perchlorure de fer	1 cm ³

on ajoute quelques gouttes d'urine et on porte à l'ébullition. En présence de pentose, il se produit un anneau vert donnant au spectroscope une bande d'absorption dans le jaune.

- Réaction à la glucose-oxydase

Le glucose se caractérise très simplement : des urines fraîches dont on a vérifié le pouvoir réducteur par la liqueur de Fehling ou le virage au noir de la poudre blanche des clinoréactifs, sont mises en présence d'un papier imprégné de glucose-oxydase (Succindex ou Clinitrix du commerce). En présence de glucose vrai, se produit en quelques minutes une réaction colorée. Il faut savoir cependant que cette réaction est inhibée par l'acide ascorbique et les dérivés urinaires de l'aspirine.

(voir tableau p. 65)

g) La chromatographie

C'est la méthode la plus sûre d'identification des sucres, et la plus rapide.

Le principe en est le suivant (dans le cas particulier du sucre) : le papier disposé verticalement est imbibé d'un solvant à partir de sa base, soit phénol, soit butanol, acide acétique, eau. Une goutte d'un liquide contenant un sucre, déposée au bas du papier se propage dans ce solvant sur le papier jusqu'en un point qui est toujours le même par rapport au front du solvant (c'est-à-dire la limite supérieure qu'a atteint le solvant sur le papier).

Chaque sucre est ainsi caractérisé par son RF, différent des autres :

Sac- charose	Pentose	Lactose	Galactose	Fructose	Glucose	
0	+ à chaud	+ à chaud	+ à chaud	+ à froid	+ à chaud	Réduction de la liqueur de Fehling
--	-	-	-	+	+	Fermentation de la levure
D	D ou O	D	D + 80°	L - 93°	D + 52°2	Activité optique
Bial		"	Tollens	Seliva- noff	glucose- oxydase	Réaction spécifique
Longues aiguilles jaunes pointues F 168°		Comme le galac- tose	En oursins F 201° Sol. à chaud Sol. ds al- cool mé- thylique	Comme le glucose	Branche de gemêt, F 205° Insol. à chd Insol. ds al- cool méthy- lique	Osazone
0,31		0,09	0,16	0,23	0,18	Chromato- graphie (vi- tesse de mi- gration)

$$RF = \frac{\text{Déplacement du corps dissous}}{\text{Déplacement du front du liquide du solvant}}$$

Les substances à séparer se partagent entre une phase fixe (cellulose et eau incluse) et une phase mobile (solvant); leur déplacement est d'autant plus grand qu'elles offrent moins d'affinité pour la phase fixe et qu'elles sont plus solubles dans le solvant mobile.

Pour un papier, un solvant et une température donnés, le RF est théoriquement caractéristique de la substance.

- papier : Whatman n°1
- solvant : d'une part phénol saturé d'eau,
d'autre part, butanol, acide
acétique, eau

Le chromatogramme se développe en 12 à 15 heures. On sèche et on colore les sucres avec le phtalate acide d'aniline ou le nitrate d'argent ammoniacal.

Dans le mélange butano-acétique, en allant du sucre migrant le moins loin, on trouve successivement : le lactose, le saccharose, le glucose, le d-arabinose, le fructose, le xylose et le d-ribose.

Tandis que dans le phénol saturé d'eau, on trouve toujours dans le même sens : lactose, glucose et saccharose avec le même RF, galactose et xylose avec le même RF, fructose, d-arabinose et d-ribose.

Deux chromatographies faites en même temps avec les deux solvants différents permettent une nette séparation de chaque sucre.

Pour plus de sûreté, à côté de la goutte d'urine à examiner, il faut toujours déposer une solution de chaque sucre, ce qui donne une certitude de plus.

Enfin, à toutes ces recherches, il nous faut ajouter l'épreuve d'hyperfructosemie provoquée qui est un appoint utile au diagnostic dans tous les cas douteux.

Mais le dernier test de valeur est la disparition de la fructosurie après suppression du fructose de l'alimentation.

Dans toute recherche de fructose dans les urines, il faudra prendre soin d'opérer sur des urines fraîches ou du moins encore acides, pour éviter une transformation possible du glucose en fructose par isomérisation en milieu alcalin.

La fructosurie essentielle sera décelée après discrimination de toute autre méliturie par examen des urines, lorsque le sujet a absorbé 50 g de fructose. Le taux sanguin peut alors dépasser 0,20 g par litre, cependant que la méliturie totale varie peu, le dosage de la glucose-oxydase montrant une légère diminution parallèle du glucose vrai.

L'acide lactique du sérum ne s'élève pas, prouvant l'absence d'utilisation du fructose qui est alors rejeté dans les urines.

Pour reprendre l'expression de M. POLONOWSKI, la présence de fructose dans les urines ou de tout autre sucre dans tous les cas de méliturie essentielle, congénitale, révèle une "erreur innée", une "lésion biochimique" qui peut déjà être impliquée dans le gène chromosomique. Elle se manifestera par le blocage d'une réaction enzymatique.

Nous avons vu, en effet, que le fructose est absorbé par la barrière digestive deux fois moins vite d'ailleurs que les autres sucres ; cette vitesse d'absorption est en rapport étroit avec la facilité de phosphorylation, condition préalable nécessaire à son passage

dans la circulation. Là, intervient, comme nous l'avons développé dans les pages précédentes, l'hexokinase, la barrière intestinale franchie, le fructose passant donc dans la circulation, est dirigé vers le foie. Cet arrêt dans le foie est obligatoire pour le fructose, contrairement au glucose dont une partie peut être utilisée directement par les tissus ou transformée en glycogène dans le muscle, par exemple. Le fructose ne peut en aucun cas être utilisé directement par l'organisme. Il doit être modifié auparavant par le foie, les enzymes spécifiques nécessaires à cette transformation n'existent que dans le tissu hépatique. La synthèse du glycogène à partir du fructose est plus rapide que dans le cas du glucose et du galactose.

Ce rappel nous conduit à étudier ce qu'il advient du fructose qui a, par accident, franchi la barrière hépatique. Il ne peut être utilisé sous cette forme même par les tissus extra-hépatiques, comme l'ont montré les expériences récentes faites avec du fructose marqué (WICK, SHERRIN, DRURY).

Au niveau du rein, le fructose se retrouve dans le filtrat glomérulaire et passe en grande partie dans l'urine. Une certaine fraction du filtrat glomérulaire diffuse à travers le tube contourné sans qu'intervienne le processus de phosphorylation.

Le fructose serait donc une substance sans seuil. En réalité, l'existence d'un seuil rénal serait discutée ; si certains ne l'admettent pas, d'autres citent le chiffre de 0,1 g/l chez le normal. Or, nous savons la difficulté d'obtenir un niveau stable de fructosémie, ce qui gêne évidemment beaucoup cette détermination.

Les fructosuriques sont des malades chez lesquels, au niveau du foie, le fructose ne peut

se transformer pour 80 p.cent en glucose ou glycogène et pour 20 p.cent en acide lactique.

Cette incapacité peut avoir deux origines. On incrimine, soit l'absence de fructokinase hépatique permettant le passage du fructose au glycogène, soit le défaut d'un enzyme intervenant dans la transformation du lévulose en acide lactique.

Cette seconde éventualité a été envisagée par EDHEIN et BLATHERWICK ; ils ont remarqué que chez certains sujets atteints de fructosurie, le taux d'acide lactique ne s'élevait pas après absorption de fructose, comme il le fait chez l'individu normal.

Nous devons signaler, d'autre part, que chez les individus fructosuriques, l'administration simultanée d'un autre hydrate de carbone augmente la fructosurie, comme si l'utilisation du fructose par l'organisme était rendue encore plus difficile (phénomène de compétition).

De plus, chez les fructosuriques, dans le sang, le taux du sucre total n'est pas modifié, le plus souvent. Si le taux du fructose peut atteindre 0,46 g à 0,60 g par litre, celui du glucose est, par contre, abaissé à 0,60 g ou 0,50 g par litre.

Nous pouvons donc, après l'étude de la mise en évidence de la fructosurie et de l'atteinte enzymatique existant chez de tels malades, envisager rapidement la classification des fructosuries.

En effet, les formes suivantes ont été individualisées :

- 1°- Fructosurie physiologique du nouveau-né
- 2°- Fructosurie physiologique alimentaire
- 3°- Fructosurie des insuffisances hépatiques
- 4°- Fructosurie bénigne héréditaire
- 5°- Intolérance héréditaire au fructose

La forme 1 (2 - 13) est une microfructosurie qu'on ne peut mettre en évidence que par la chromatographie sur papier. On la trouve seulement dans les premiers jours de la vie où elle est plus marquée chez le prématuré que chez le nouveau-né normal. De ce fait, on rapprochera la production de fructose par le placenta, ce qui pourrait indiquer que les tissus foetaux se comportent différemment de ceux de l'adulte vis-à-vis du fructose.

La forme 2 est une fructosurie alimentaire qui pourrait être mise en évidence après l'absorption de 100 g de fructose chez 10 p.cent des sujets normaux.

La forme 3 n'est observée que lors des grandes insuffisances hépatiques, si bien que sa nature est aisée à reconnaître cliniquement.

On décrivait autrefois une fructosurie dans les cas de diabète sucré grave. Les travaux modernes ont fait considérer cette survenue comme problématique.

En fait, le seul objet de notre étude est la fructosurie bénigne héréditaire, mais nous devons de dire un mot de l'intolérance héréditaire au fructose, qui est un trouble métabolique très voisin, mais qui s'en distingue par symptomatologie clinique marquée.

L'intolérance héréditaire au fructose est plus rare encore que la fructosurie bénigne héréditaire - mais aussi bien, plus grave. Décrite d'abord par CHAMBERS et PRATT en 1956, puis l'année suivante par FROESCH et PRADER, elle obéit, elle aussi, comme nous le verrons pour la fructosurie essentielle, aux lois de l'hérédité mendélienne récessive, non liée au sexe. Les parents sont indemnes de toute atteinte clinique ou métabolique.

Lors de l'absorption de saccharose ou de fruits se produisent des nausées, des vomissements ou de

sueurs, un malaise extrême pouvant aller jusqu'au coma. L'ingestion de 50 g de fructose par m² de surface corporelle entraîne une fructosémie considérable (1,40 g p.cent dans l'observation de PRADER), alors que le glucose sanguin s'effondre à 0,10 g p.cent.

Dans les deux dernières formes de fructosurie, l'absence congénitale d'un enzyme hépatique empêche l'utilisation du fructose et entraîne une accumulation périphérique. Mais dans le cas de l'intolérance héréditaire au fructose, un hyperinsulinisme réactionnel, cause d'une hypoglycémie marquée, est responsable des manifestations cliniques souvent dramatiques.

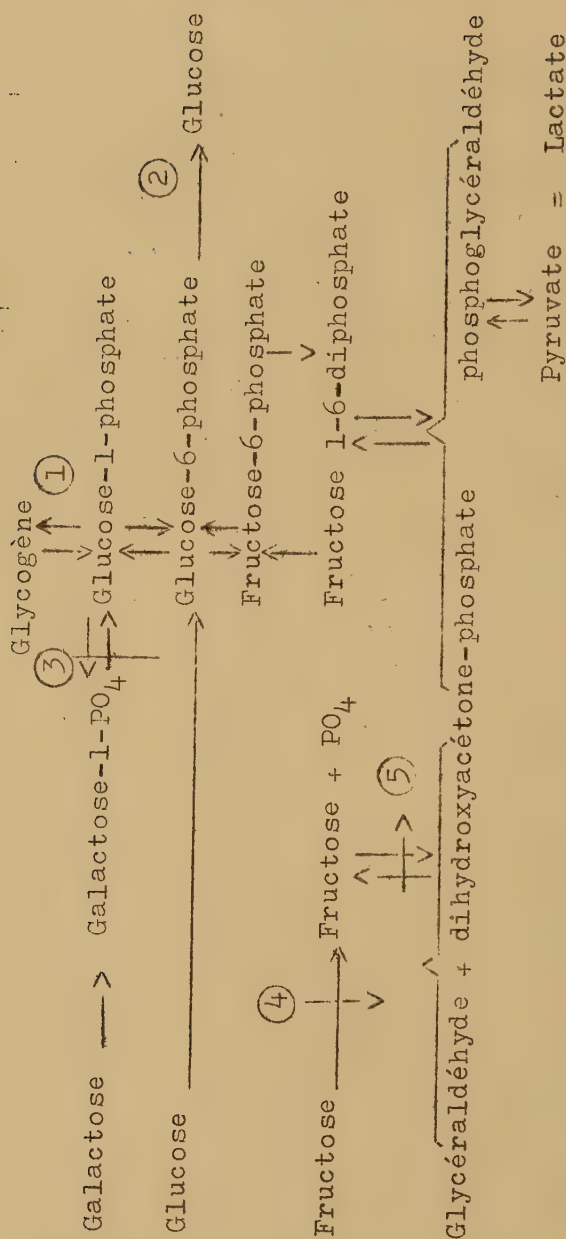


Schéma des insuffisances enzymatiques qui sont vraisemblablement à l'origine des diverses maladies héréditaires du métabolisme des hydrates de carbone.

- 1 - 2 - Différentes formes de glycogénase
d'après SCHWARTZ et coll., modifié.
- 3 - Galactosémie
- 4 - Fructosurie bénigne héréditaire
- 5 - Intolérance héréditaire au fructose.

On suppose, mais ce n'est pas encore absolument prouvé, que la fructosurie bénigne héréditaire a pour cause un trouble au niveau de la fructokinase. Son incidence familiale et la fréquence des mariages consanguins chez les parents atteints, parlent en faveur d'une hérédité récessive. Les individus malades sont homozygotes en ce qui concerne le gène mutant qui conditionne le trouble métabolique. Le gène est totalement récessif ; les sujets qui le portent à l'état hétérozygote n'ont aucun trace d'anomalie atténuée du métabolisme du fructose, - le phénotype n'est donc pas influencé par la présence de cet unique gène mutant. Il s'agit d'une hérédité non liée au sexe.

Par conséquent, le problème est posé de savoir par quel mécanisme le gène mutant a produit la suppression de l'activité enzymatique.

Est-elle une absence complète de la fructokinase ? ou bien une inhibition de cet enzyme ? ou bien encore s'agit-il de la formation d'un enzyme voisin non spécifique ?

Chapitre III

-:-

RAPPORT BIBLIOGRAPHIQUE

-:-

Relevé des cas de fructosurie essentielle décrits
dans la littérature

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subs. réd.	Lévorotation
1) ZUMIER, 1876	20 ans Homme israéliite	présente	présente
2) CZAPEK, 1876	29 ans Homme Allemand	2,3 %	2,2 ou 2,5 %
3) SEEZEN J. - Zentralhl.f.d. méd. Wissensch. 22, 753 1884	46 ans femme	présente	présente
4) MAY R., Deutsch. Arch. f. klin. Med., 57, 279, 1886	16 ans fille	présente	0,4 %
5) ROSIN H. et LABAUD L. Ztschrft. f. klin. Med., 47, 182, 1902	51 ans femme	0,4 à 0,9 %	présente
6) SCHLESINGER W. Arch. f. exper. Path. u. Pharma- col., 50, 273, 1903	15 ans fille	12,5% du fructose ingéré est excré- té après admin. de 100 g de saccha- rose 22% trouvé	présente

Selivanoff	Fermentation	Méthylphényl fructosazone	Subs.réd. av.régime libre en su- cre	Commentaires
1) ..	..	..		
2) ..	..	..	..	
3) Positive	Positive	..	..	
4) Positive	Positive	..	Absente	
5) Positive	..	Formée	Absente	Fructosurie démontrée
6) Positive	Positive	..	..	

Auteur.	Malade	U r i n e	
		Subs. réd.	Lévorotation
7) SCHWARTZ L., Deutsch. Arch. f. klin. Med., <u>76</u> 231, 1903	62 ans femme	Présente	Présente
8) BRODERSEN C.P. - Zur Kenntnis der chronische Tabaksvergiftung und der Lävulosuria .- Inaug. Dis- sert. Kiel, Schmidt & Klaunig 1903 (Cité par LASKER)	36 ans Femme Allemande	Présente	Présente
9) LEPINE R. et BOULUD - Rev. Méd. Paris, <u>24</u> , 185, 1904	32 ans femme	24 g	23,5 %
10) ROSIN H.- In Beiträge zur wissenschaftliche Medizin u. Chemie - Festschrift Ernst Sal- kowski Berlin 1905, p. 105	51 ans femme	1,4 %	1,2 %
11) NEWBAUER O.-München	30 ans	16% de fructose	Présente

Selivanoff	Fermentation	Méthylphénylfructosazone	Subst. réduite av. régime libre en sucre	Commentaires										
7) Positive	Positive	..	..											
8) Positive	..	..	..	Malade intoxiqué par le tabac. A l'autopsie atrophie du foie que l'auteur explique par une dénutrition										
9) Positive	..	Formée												
10) Positive	..	Formée	Absente	Fructose isolé dans le sang										
11) Positive	Positive	Formée	Absente	<table><tr><th>Subs. administrée</th><th>Extrac. urinaire %</th></tr><tr><td>Glucose 50 g</td><td>0</td></tr><tr><td>Galactose 42,2g</td><td>4,6</td></tr><tr><td>Fructose 50 g</td><td>9,2</td></tr><tr><td>Saccharose 50 g</td><td>4,7</td></tr></table>	Subs. administrée	Extrac. urinaire %	Glucose 50 g	0	Galactose 42,2g	4,6	Fructose 50 g	9,2	Saccharose 50 g	4,7
Subs. administrée	Extrac. urinaire %													
Glucose 50 g	0													
Galactose 42,2g	4,6													
Fructose 50 g	9,2													
Saccharose 50 g	4,7													

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.réd.	Lévorotation
12) JOLIES A.- Wien med. Presse, <u>47</u> , 232I, 1905	(1) pas de dé- tails	0,24 %	Présente
	(2) pas de dé- tails	0,16 %	Présente
13) Von MORACZEWSKI W., Ztschr.f.klin.Med., <u>64</u> , 503, 1907	(1) Jeune femme	2,5 %	Présente
	(2) 18 ans, fille	2,7 %	Présente
14) ADLER O.- Arch. f.d. ges. Physiol. <u>139</u> , 93, 1911	(1) 70 ans femme	Présente	0,2 à 0,7 %
	(2) 24 ans homme	Présente	0,3 %
15) STROUSE S. et FRIEDMAN J.C.- Arch.Inter.Med., <u>2</u> , 99, Janv. 1912	16 ans Garçon israélite	10% du fructose ingéré est ex- crété	Présente

U r i n e				Commentaires
Selivanoff	Fermentation	MéthylphénylSub.réd. fructosazonév.régime libre en sucre		
12) Positive	Positive	..	..	
Positive	Positive	..	..	
13) ..	..	..	Absente	
..	..	Formée	Absente	
14) P ₀ positive	Positive	..	..	Lévulosate de calcium isolé de l'urine
Positive	0,15 g pour 100 cc	..	..	
15) ..	Positive	..	Absente	

Auteur	Malade	U r i n e	
		Sub. réd.	Lévorotation
16) BARRENSCHEN, 1922	22. ans Homme israé- lite	9,07 % à 14,15% du fructose in- géré est excré- té	Présente
17) STEINBERG S. et ELBERG W. Klin. Wochenschr., <u>4</u> , 2399, 1925	(1) 21 ans femme	Présente	Présente
	(2) 30 ans, soeur de la malade	Présente	Présente

		av.régime libre en sucre	Commentaires
	fructosazone		

Auteur	Malade	U r i n e	
		Sub.réd.	Lévorotation
18) SNAPPER I., GRUNBAUM A. et Van CREVELD S. - Arch.f. Verdauungskr. <u>38</u> , 1, 1926	18 ans fille	0,5 %	Présente

Selivanoff	Fermentation	Méthylphénylfructosazone	Subs. réd. av. régime libre en sucre	Commentaires
18)	Positive	..	..	Résultat du test de tolérance au fructose (voie orale)
				Minutes après ingestion
				Sucre dans:
				Urine g %
				Sang mg %
				78
				0
				0,5
				90
				2,7
				110
				4,01
				100
				Glucose 50 g
				0,22
				90
				0,25
				144
				0,25
				160
				0,10
				134
				0,07
				92
				Saccharose
				50 g
				0,16
				..
				133
				0,94
				..
				0,49
				..
				0
				55
				175

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.réd.	Lévorota- tion
19) HEERES et VOS - <u>31</u> 1929	23 ans femme	13,58 à 20,8 % de fructose in- géré est excré- té	Présente

Commentaires	av. régime libre en sucre	fructosazone	Positive	19) Positive
Courbe de tolérance au glucose normale Résultat du test de tolérance au fructose (50 g voie orale).	..	..		
Minutes après ingestion				
Urine g %				
Sang mg %				
Sucre dans :				
94	0			
107	15			
116	30			
144	60			
123	90			
110	120			
91	150			
96	180			
95	210			
0				
..				
0,30				
1,24				
1,51				
1,81				
0,62				
0,42				
0,27				
Quotient respiratoire :				
Avant fructose				
Après fructose				
Témoin	0,71			
Malade	0,72			
0,95				
0,77				

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst. réd.	Lévorotation
20) ANSCHEL N.- Klin. Wochenschr. 2, 1400, 1930	27 ans	13% de fructose ingéré est ex- crété.	Présente

Seliva-noff	Fermen-tation	Méthylphényl fructosazone	Subst.réd av.régime libre en sucre	Commentaires																														
20) Positive	Positive	..	Absente																															
Tolérance glucose normale																																		
Test tolérance fructose (100 g																																		
voie orale																																		
<table><tr><td rowspan="2">Minutes après ingest.</td><td colspan="3">Sucre dans :</td></tr><tr><td>Urine g %</td><td>Sang (mg %)</td><td></td></tr><tr><td></td><td></td><td>total subst.</td><td>Fructose</td></tr><tr><td></td><td></td><td>réd.</td><td></td></tr><tr><td>0</td><td>0,27</td><td>90</td><td>0</td></tr><tr><td>60</td><td>0,198</td><td>93</td><td>16</td></tr><tr><td>120</td><td>4,96</td><td>105</td><td>56</td></tr><tr><td>180</td><td>5,93</td><td>90</td><td>40</td></tr></table>				Minutes après ingest.	Sucre dans :			Urine g %	Sang (mg %)				total subst.	Fructose			réd.		0	0,27	90	0	60	0,198	93	16	120	4,96	105	56	180	5,93	90	40
Minutes après ingest.	Sucre dans :																																	
	Urine g %	Sang (mg %)																																
		total subst.	Fructose																															
		réd.																																
0	0,27	90	0																															
60	0,198	93	16																															
120	4,96	105	56																															
180	5,93	90	40																															

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.réd.	Lévorotation
21) FISCHER A. - Jahrb. f. Kinderh., <u>131</u> , 347, 1931	2 ½ ans fille	Présente 10 % de fructose ingéré est excré- té	Présente

U r i n e			Subst.réd. av.régime libre en sucre	Commentaires																					
Seliva- noff	Fermentation	Méthylphényl fructosazone																							
21) Positive	Positive	..	Absente	Tolérance glucose normale Test tolérance fructose (42 g voie orale) <table><tr><th>Minutes après inges- tion</th><th>Sucre dans sang (mg/100 cm3)</th><th>Fructose</th></tr><tr><td></td><td>Total subst. réd.</td><td></td></tr><tr><td>0</td><td>67</td><td>0</td></tr><tr><td>60</td><td>127</td><td>64</td></tr><tr><td>120</td><td>121</td><td>..</td></tr><tr><td>180</td><td>114</td><td>44</td></tr><tr><td>240</td><td>65</td><td>..</td></tr></table> Courbe adrénaline normale. Admin. d'insuline n'a pas d'ef- fet sur la courbe de tolérance au fructose.	Minutes après inges- tion	Sucre dans sang (mg/100 cm3)	Fructose		Total subst. réd.		0	67	0	60	127	64	120	121	..	180	114	44	240	65	..
Minutes après inges- tion	Sucre dans sang (mg/100 cm3)	Fructose																							
	Total subst. réd.																								
0	67	0																							
60	127	64																							
120	121	..																							
180	114	44																							
240	65	..																							

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst. réd.	Lévorotation
22) STEINITZ H. - Deutsch. Arch. f. klin. Med. <u>171</u> , 401, 1931	87 ans homme	11,6 % de fructose ingéré est excrété	Présente

U r i n e				Commentaires
Selivanoff	Fermentation	Mythylphényl fructosazone	Subst.réd. av.régime libre en sucre	
22) Positive	Positive	..	Absente	
Les courbes de tolérance du glucose et du galactose sont normales.				
Résultats de la tolérance au fructose				
100 g par voie orale :				
Minutes après ingestion		Urine g %	Sucre dans : Sang (mg %) Total sub.Fructose réd.	
0	0	89	0	
60	0,59	129	50	
120	3,04	121	55	
180	1,20	120	60	
240	0,74	..	..	

U r i n e				Commentaires
Sélivanoff	Fermentation	Méthylphényl fructosazone	Subst.réd av.régime libre en sucre	
22) suite				
8 g par voie intraveineuse :				
Minutes après inges- tion		Sucre dans le sang (mg par 100 cm3)		
		Total subst. Fructose réd.		
0		94		0
4		98		30
12		106		22
30		90		14
45		69		14
75		88		14
La concentration rénale et le test de dilution ont montré une densité spécifique variant de 1001 à 1025				
Examen du sang : mg %				
Urée 25				
Calcium 10,6				
Potassium 20,0				
Phosphore 3,8				

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.réd.	Lévorotation
23) SOISALO, 10, 1933	(1) 30 ans, femme Finlandaise	7 à 15,6 % du fructose donné 1 fois par la bouche, 1 fois par la veine, excrété	Présente

U r i n e			
Selivanoff	Fermentation	Méthylphénylfructosazone	Subst.réd.avec régime libre en sucre
23) Positive	..	Phénylfructosazone	Absente
Commentaires			
Courbes de tolérance au glucose et au galactose, normales. L'administration d'insuline ne change pas le pourcentage du fructose excrété			
Résultats du test de tolérance au fructose (52 g voie orale)			
Minutes après ingestion		Sucre dans le sang mg %	
		Total subst. Fructose	
		réd.	
0		94	0
30		130	9
60		144	16
120		128	21
180		107	6
Quotient respiratoire :			
à jeûn 0,73			
1 h après fructose 0,79			
2 h - 0,75			

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.réd.	Lévorotation
23) SOISALO, 10, 1933	(2) 6 ans, soeur de la malade	Presente	Présente
	(3) 19 ans, fille	10,5 à 13,4 % de fructose ingéré est ex- crété dans l'urine, donné soit seul, soit avec glucose, soit avec sac- charose	Présente

Commentaires																																												
			Courbes de tolérance au glucose et galactose : normales. L'administration d'insuline n'a pas d'effet sur la quantité de fructose excrété. <u>Résultats du test de tolérance au fructose, (70 g voie orale)</u>																																									
			<table><tr><td rowspan="2">Minutes après ingest.</td><td colspan="2">Sucre dans le sang</td></tr><tr><td colspan="2">mg/100 cc</td></tr><tr><td colspan="2">Total sub.</td><td colspan="2">Fructose red.</td></tr><tr><td>0</td><td>94</td><td></td><td>0</td></tr><tr><td>15</td><td>96</td><td></td><td>..</td></tr><tr><td>30</td><td>109</td><td></td><td>..</td></tr><tr><td>45</td><td>125</td><td></td><td>..</td></tr><tr><td>60</td><td>132</td><td></td><td>20</td></tr><tr><td>90</td><td>135</td><td></td><td>..</td></tr><tr><td>120</td><td>133</td><td></td><td>18</td></tr><tr><td>180</td><td>120</td><td></td><td>12</td></tr></table>	Minutes après ingest.	Sucre dans le sang		mg/100 cc		Total sub.		Fructose red.		0	94		0	15	96		..	30	109		..	45	125		..	60	132		20	90	135		..	120	133		18	180	120		12
			Minutes après ingest.		Sucre dans le sang																																							
mg/100 cc																																												
Total sub.		Fructose red.																																										
0	94		0																																									
15	96		..																																									
30	109		..																																									
45	125		..																																									
60	132		20																																									
90	135		..																																									
120	133		18																																									
180	120		12																																									
			<u>Quotient respiratoire :</u> à jeûn : 0,63 1 h après fructose 0,67 2 h " 0,67																																									

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.red.	Lévorotation
24) SILVER et REINER, 3, 1934	(1) 22 ans, homme	16 % du fructose total ingéré est excrété dans l'urine	Présente
	(2) 12 ans, frère du malade	Présente	Présente
	(3) 17 ans, fille	Présente	Présente
25) ZEGHAUSER A. et LAUTERSTEIN A. - Polska gaz. lek. <u>14</u> , 931, 1935	43 ans, femme	Présente	0,1 %
	47 ans, homme	Presente	..
26) EXTON W.G.- N.Y. State J.Med. <u>36</u> , 1545, 1936			

			me libre en sucre	Commentaires																		
24) Positive 1)	Positive	Formée	Absente	Courbes de tolérance au glucose et au galactose : normales Test de tolérance au fructose : pas d'action avec administration d'insuline. Résultats test tolérance au fructose (50 g voie orale)																		
				<table><tr><th>Minutes après ingest.</th><th colspan="2">Sucre dans le sang (mg/100 cc)</th></tr><tr><td></td><th>Total sub.</th><th>Fructose red.</th></tr><tr><td>0</td><td>90</td><td>0</td></tr><tr><td>60</td><td>110</td><td>45</td></tr><tr><td>120</td><td>115</td><td>55</td></tr><tr><td>180</td><td>95</td><td>20</td></tr></table>	Minutes après ingest.	Sucre dans le sang (mg/100 cc)			Total sub.	Fructose red.	0	90	0	60	110	45	120	115	55	180	95	20
Minutes après ingest.	Sucre dans le sang (mg/100 cc)																					
	Total sub.	Fructose red.																				
0	90	0																				
60	110	45																				
120	115	55																				
180	95	20																				
				La réaction de Van der Bergh, l'"Icteric index" et les résul- tats de la B.S.P. sont dans les limites normales.																		
2) Positive	Positive	Formée	Absente																			
3) Positive	Positive	Formée	Absente																			
25) Positive	Positive	..	..	Courbe de tolérance au glucose: normale																		
26) ..	..	..	..	" " " "																		

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst. red.	Lévorotation
27) Van LOOKEREN CAMPAGNE J. Maandschr. v. Kinder- geneesk. <u>5</u> , 335, 1936	6 ans $\frac{1}{2}$, garçon alle- mand	Présente	..

U r i n e			Commentaires
Seliva- noff	fermentation	Méthylphényl fructosazone	
27)Positive	..	..	Subst.red. avec regi- me libre en sucre
			Absente
			Courbe de tolérance au glucose normale.
			<u>Resultats du test de tolérance au fructose (25 g voie orale)</u>
			Minutes apres inges- tion
			Sucre dans le sang mg %
			Total sub. red.
			Fructose
			117 24 134 46 176 86 162 64 135 55 124 42
			Admin.d'insuline aucun effet, mais 8 unités donnent une réac- tion hypoglycémique.

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.red.	Lévorotation
28) OSTER K. - Monatschr. f. Kinderh., <u>67</u> , 155 136	8 ans, fille	8,6 %	Presente

U r i n e				Commentaires
Seliva- noff	Fermentation	Méthylphényl fructosazone	Subst. red. avec régi- me libre en sucre	
28) Positive	Positive	..	Absente	
Courbe de tolérance au glucose normale Résultats du test de tolérance au fructose (20 g voie orale)				
		Minutes après inges- tion	Sucre dans le sang mg %	Fructose
			Total subst. red.	
		0 30 50 85 130 180	80 115 122 106 103 114	0 48 42 36 15 3

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.red.	Lévorotation
29) MARBLE A. et SMITH R.M. J.A.M.A., <u>106</u> , 24, (Jan.4) 1936	20 ans, femme Israélite	2,97 %	2,40 %
30) PAISSEAU G., FERROIR J. et MANGEOT A. - Bull. et Mém. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris, <u>53</u> , 1001, 1937	5 ans, enfant	17,85 % de fructose in- gere est ex- crété	Présente

U r i n e				Commentaires
Seliva- noff	Fermentation	Méthylphényl fructosazone	Subst. red. avec régi- me libre en sucre	
29) Positive	Positive	Formée	..	Courbe de tolérance au glucose normale. Résultats du test de tolérance au fructose normale(40 g.v.orale)
				</

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.red.	Lévorotation
31) BLATHERWICK N.R. IN. BLUMER G. - The Practitioner's Library of Medecine and Surgery. New York E. Appleton Century Company Inc. <u>13</u> , 264, 1938	(1) 28 ans, femme Hongroise	Présente Fructose excré- té 7,3 g en 3 heures	..
	(2) 24 ans, frère de la malade	Présente	..

U r i n e				Commentaires
Seliva- noff	Fermentation	Méthylphényl fructosazone	Subst. red. avec regi- me libre en sucre	
31) 1)	..	..	..	Après adminis. de 50 g de fructose, le taux de glucose dans le sang diminue et le taux de fructose augmente.
2)	..	..	..	Après administr. de 50 g de fructose, même résultat.

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.red.	Lévorotation
32) EDHEM, ERDEN et STEINITZ, 1938	22 ans, femme	Presente	Présente
33) HUBER J., LIEVRE J.A., NERET W. et ILLAIRE E.F. Bull. et Mem. Soc. Méd. d. Hôp. de Paris, <u>54</u> , 560, 1938	6 ans, fille	1 à 2,5 g %	Présente

U r i n e			
Seliva- noff	Fermentation	Méthylphényl fructosazone	Subst.red. av. régi- me libre en sucre
32)Positive	Positive	..	..
Courbe de tolérance au glucose normale. Résultats du test de tolérance au fructose (50 g voie orale)			
Sucre dans :			
Minutes après inges- tion	Urine g %	Sang (mg %)	
		Total sub. red.	Fruc- tose Acide lacti- que
0	0	95	0
30	0,62	101	28
60	1,63	127	42
120	2,80	70	26
180	2,02	96	11
33)Positive	Positive	..	Absente
Courbes de tolérance au glucose et au galactose normales.			

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.red.	Lévorotation
34) RIVOIRE R. et BERMOND A. Bull. et Mém. Soc. d. Hôp. de Paris, <u>54</u> , 1049, 1938	40 ans, femme Italienne	30 à 60 g par 24 h	Présente

U r i n e				Commentaires																	
Seliva- noff	Fermentation	Méthylphényl fructosazone	Subst. red. av. régi- me libre en sucre																		
34) Positive	Positive	..	..																		
				Courbe de tolérance au glucose normale. <u>Résultats du test de tolérance au fructose</u>																	
				<table><tr><th rowspan="2">Minutes après admin. de sucre</th><th colspan="2">Sucre dans sang g %</th></tr><tr><th>Glucose</th><th>Fructose</th></tr><tr><td>0</td><td>100</td><td>0</td></tr><tr><td>60</td><td>63</td><td>58</td></tr><tr><td>120</td><td>90</td><td>44</td></tr><tr><td>180</td><td>92</td><td>18</td></tr></table>	Minutes après admin. de sucre	Sucre dans sang g %		Glucose	Fructose	0	100	0	60	63	58	120	90	44	180	92	18
Minutes après admin. de sucre	Sucre dans sang g %																				
	Glucose	Fructose																			
0	100	0																			
60	63	58																			
120	90	44																			
180	92	18																			

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.red.	Lévorotation
35) STEINITZ H.- Gastro- enterologia, <u>64</u> , 334, 1939	(1) 5 ans, garçon Israélite	Présente	Présente
	(2) 3 ans, le frère	Présente	Présente

U r i n e				Commentaires
Seliva- noff	Fermentation	Méthylphényl fructosazone	Subst.red. av. régi- me libre en sucre	
35)Positive 1)	Positive	..	Absente	
2)Positive	Positive	..	..	

La tolérance au glucose est normale.			
Résultats du test de tolérance au fructose (25 g voie orale)			
Minutes après inges- tion	Sucre dans le sang mg %		
	Total sub. red.	Fructose	
	0	105	0
	45	147	58
	90	134	48
120	110	32	

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.red.	Lévorotation
36) JACOBSEN V.C. Am.J.M. S.C. 200, 304, 1940	(1) 14 ans, garçon Israélite	Présente	Présente
	(2) 20 ans, le frère	Présente	Présente

U r i n e				Commentaires																		
Seliva- noff	Fermentation	Méthylphenyl fructosazone	Subst. red. avec régi- me libre en sucre																			
36) Positive 1)	Positive	..	..	La courbe de tolérance au glucose normale. Résultats du test de tolérance au fructose (50 g voie orale) <table><tr><th>Minutes après inges.</th><th>Sucres dans le sang mg %</th><th>Fructose Total sub. red.</th></tr><tr><td>0</td><td></td><td>0</td></tr><tr><td>30</td><td></td><td>0,5</td></tr><tr><td>120</td><td></td><td>0,8</td></tr><tr><td>180</td><td></td><td>1,9</td></tr><tr><td></td><td></td><td>84 109 127 117</td></tr></table>	Minutes après inges.	Sucres dans le sang mg %	Fructose Total sub. red.	0		0	30		0,5	120		0,8	180		1,9			84 109 127 117
Minutes après inges.	Sucres dans le sang mg %	Fructose Total sub. red.																				
0		0																				
30		0,5																				
120		0,8																				
180		1,9																				
		84 109 127 117																				
2) Positive	..	..	..	Courbe de tolérance au glucose normale. Résultats du test de tolérance au fructose (56 g voie orale) <table><tr><th rowspan="2">Minutes après inges.</th><th colspan="2">Sucres dans :</th></tr><tr><th>Urine g %</th><th>Sang mg %</th></tr><tr><td>0</td><td>0</td><td>84</td></tr><tr><td>30</td><td>0,5</td><td>109</td></tr><tr><td>120</td><td>0,8</td><td>127</td></tr><tr><td>180</td><td>1,9</td><td>117</td></tr></table>	Minutes après inges.	Sucres dans :		Urine g %	Sang mg %	0	0	84	30	0,5	109	120	0,8	127	180	1,9	117	
Minutes après inges.	Sucres dans :																					
	Urine g %	Sang mg %																				
0	0	84																				
30	0,5	109																				
120	0,8	127																				
180	1,9	117																				

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.red.	Lévorotation
37) LASKER - <u>4</u> , 1941	(1) 49 ans, Homme russe israélite	Présente 8 à 11 % du fructose in- géré est ex- crété	Présente
	(2) 45 ans, Homme russe israélite	Presente	Présente
	(3) 18 ans, Homme russe américain israélite	Présente	Présente
	(4) 8 ans, gar- çon américain israélite	Présente	Présente

U r i n e				Commentaires
Seliva- noff	Fermentation	Méthylphényl fructosazone	Subst.red. avec régi- me libre en sucre	
37)Positive 1)	Positive		Absente mé- me apr.in- ges. 75 g de glucose	La vitesse de réduction aux différentes températures était employée comme test pour le fructose dans 7 cas rapportés par LASKER
2)Positive	Positive	..	..	
3)Positive	Positive	..	..	
4)Positive	Positive	..	..	

Auteur	Malade	U r i n e	
		Subst.red.	Lévorotation
37) LASKER - 4, 1941 (suite)	(5) 22 ans, femme gréco- américaine israélite	Présente	Présente
	(6) 35 ans, homme irlan- dais améri- cain	Présente	Présente
	(7) 37 ans, homme irlan- dais améri- cain	Présente	Présente

U r i n e				Commentaires
Seliva- noff	Fermentation	Méthylphényl fructosazone	Subst. red. avec régi- me libre en sucre	
37) 5) Positive	Positive	..	..	
6) Positive	Positive	..	Absente, même apr. inges. de 75 g de glucose	
7) Positive	Positive	..	Absente, même apr. inges. de 75 g de glucose	

CONCLUSIONS

-:-

A propos d'un cas de lévulosurie essentielle chez un enfant de 7 ans, nous avons montré :

1°- la latence de cette maladie ne s'extériorisant que par la présence du fructose dans l'urine, ni l'interrogatoire du malade, ni l'examen clinique n'ont révélé de symptômes subjectifs ou objectifs ;

2°- la rareté de ce trouble du métabolisme du fructose, suivant les auteurs, la fréquence en serait de 1/50.000 à 1/130.000 ;

3°- son incidence au point de vue diagnostic : il est évidemment indispensable de savoir distinguer la fructosurie des autres méliuries et en particulier du diabète ;

4°- sa transmission héréditaire sur le mode récessif, non liée au sexe, et nous pensons qu'il ne peut s'agir d'un trouble acquis de l'utilisation des glucides.

D'autre part, chez les fructosuriques étudiés, le métabolisme du glucose (recherche d'une glycosurie, hyperglycémie provoquée) et celui du galactose sont normaux.

L'apport alimentaire du fructose provoque l'apparition de la fructosurie à un taux relativement fixe qui représenterait environ 10 à 20 p.cent de fructose ingéré. Le taux du fruc-

tose sérique, après surcharge, monte plus considérablement que chez le sujet normal. Le foie capte le fructose plus lentement, car il ne peut le métaboliser dans les mêmes conditions que chez l'individu sain. Le fructose inutilisé s'accumule donc dans le sang avant d'être éliminé dans l'urine. Par contre, la concentration d'acide lactique dans le sérum ne s'élève pas. Nous pouvons faire ici un parallèle entre la fructosurie et le diabète et souligner cependant que l'insuline n'a pas d'action sur ce trouble. Nous notons dans tous les cas que concurremment à l'élévation de la fructosémie et de la fructosurie, se produit une légère baisse de la glycémie, si bien que le sucre total dans le sang ne varie pas. Il existe une inhibition compétitive entre le fructose et le glucose, l'administration simultanée des deux sucres entraîne une élévation plus grande de la fructosémie que dans le cas du fructose ingéré seul, et la quantité excrétée est plus importante. Plus le glucose est absorbé de préférence, plus le fructose est excrété.

Le problème est donc posé au sujet de l'étiologie de cette maladie : il s'agirait de l'absence d'un enzyme du tissu hépatique, la fructokinase.

Le rôle du rein est discuté par ailleurs : le seuil rénal pour le fructose est peut-être abaissé (REINECKE a montré que, chez le Rat ayant subi une éviscération, le rein comme le foie peut transformer le fructose en glucose). La part de la difficulté peut donc chez le fructosurique être attribuée soit au rein, si on considère le rein comme un organe métabolique, soit au foie.

Dans certaines conditions, il est possible de démontrer que le rein peut procurer de 10 à 20 p.cent de glucose dans le sang, ce qui est la proportion de fructose perdu par le

fructosurique.

Nous émettrons de ce fait l'hypothèse que ce trouble du métabolisme du fructose peut provenir du tractus intestinal, du foie et du tubule rénal et nous écartons l'idée d'une atteinte pancréatique.

Nous rappellerons à ce propos que l'évolution vers le diabète est absolument exclue et que le pronostic de la fructosurie est excellent. De plus nous soulignons le fait que toute thérapeutique qui réduirait, en réalité, à la suppression du fructose dans l'alimentation, est inutile, puisque le sujet ne ressent aucun trouble, même après une évolution durant toute une vie.

-:-

Vu :

Le Président :

Signé : CATHALA

Vu :

Le Doyen :

Signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Signé : J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

-:-

ADLER O.

Arch. f.d.ges.Physiol. 139, 1911, p.93

ARNE N., WICK A.N., DOUGLAS R., DRURY R.,
W. BAUCROFT and EALON, M. MACKAY

"Action of insulin on the extrahepatic
tissues".

J. Biol. Chem. 188, 241-49, 1951

ARNE N., WICK A.N., DOUGLAS R. and DRURY

"Action of insulin on the permeability
of cells to sorbitol".

Am. J. physiol. 166, 421-23, 1951

ARNE N., WICK A.N., DOUGLAS R., DRURY

"Action of insulin on volume of distri-
bution of galactose in the body".

Am. J. Physiol. 173, 229, 1953

BACHMAN G. and HALDI J.

"Comparative study of respiratory quo-
tient. Following ingestion of glucose and
fructose affected by lactic acid and car-
bon dioxyde changes in blood".

J. Nutrition, 13, 157 (Feb.) 1937

BARNES H.D. et BLOOMBERG B.

"Paper chromatography of urinaru sugar
in essential pentosuria".

The South-African F. of Med. Sci.

Johannesburg, 18, n°3 et 4, 93-98,
déc.1953

BARRENSHEEN H.K.

"Uber Fructosuria" --

Biochem. Ztschr., 127, 222, 1922

BERNHEIM M. et FRANCOIS R.

"Les mélituries non diabétiques chez l'enfant".

Rapport au XVe Congrès des Pédiatres de langue française, Marseille, 23-25 mai 1955.

BICKEL H., KIEEISIER H. et PLIEMER H.L.

Dtsch. ges. f. Kinderh. 1957

BIERRY H. et RATHERY F.

"Introduction à la physiologie des sucres".
(J.B. BAILLIERE, 1935)

BOLLMAN J.L. and MANN F.C.

"Utilization of various carbohydrates by the depancreatized animal".

Am. J. physiol. 107, 183-189, 1934

BRODERSEN

Inaug. Dissert., Kiel 1903

CAMPBELL W.R. and MALTHY E.J.

"Significance of respiratory quotient after administration of certain carbohydrates".

J. Clin. Investigation, 6, 803 (oct.) 1928

CARPENTER T.M. and LEE R.C.

"Effect of glucose and of fructose on human respiratory quotient and alveolar air".

J. Nutrition, 6, 55, (janv.) 1933

CORI C.F. et CORI G.T.

J. Biol. Chem. 70, 577, 1926

CORI G.T. et SLEIN M.

Federation Proc. 6, 245, 1947

CORI G.T., OCHOA S., SLEIN M. et CORI C.F.

Biochem. Biophys. Acta, 7, 304, 1951

CLINICAL CONFERENCE ON METABOLIC PROBLEMS

Michael Rees Hospital. "Essential fructosuria" -

Metabolism Clinical and Experimental.
New York 1954

CZAPEK F.

"Eine schlechte Form von Diabetes mellitus".

Prag. med. Wehnschr., 1, 265, 1876

DEBRE R., MARIE J. et al.

"Lévuulosurie transitoire chez un nourrisson".

Bull. et Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 54, 537, 1938

DEXEL H.J.J.R.

"Intermediary metabolism of fructose and galactose".

Physiol. Rev. 16, 173 (April) 1936

DOUGLAS R., DRURY, ARNE N., WICK A.N. and James W. SCHERILL

"The effect of the hyperglycemic factor on the metabolism of glucose by the extrahepatic tissues".

Diabetes (in press).

DOUGLAS R., DRURY, ARNE N., WICK A.N., RICHARD W., BAUCROFT and EALON M. MACKAY

"Glucose utilization by the extra-hepatic tissues".

Am. J. Physiol. 164, 207-212, 1951

DOUGLAS R., DRURY and ARNE N., WICK A.N.

"The effect of -hydroxy-butyric acid on glucose oxidation in insulinized animals".

J. Biol. Chem. 196, 192-133, 1952

EMBEN G. et ISAAK S.

Ztschr. physiol. Chem. 99, 247, 1907

EDHEM, ERDEN F. et STEINITZ K.

"Etudes sur un cas de lévuulosurie essentielle".

Acta Med. Scandinavian, 97, 455, 1938

FISCHER -

Jahrb. f. Kinderh. 131, 341, 1931

FRAESH E., PRADER R.A., LABHART A., STUBER H.W.
und WOLF H.P.

"Die hereditäre Fructosintoleranz. Eine
bisher nicht bekannte kongenitale
Stoffwechselstörung".
Schweiz. med. Wschr., 37, 1168-1171,
1957

FLETCHER J.P. and WATERS E.T.

"Effect of fructose on glucose-tolerance
curve".
Biochem. J. 32, 212-217, 1938

HEERES P.A.

"Fructosuria" -
Arch. of. int. med., 44, 1929

HERS H.G.

"Le métabolisme du fructose"
Bruxelles 1957

HUBER et al.

Bull. Soc. pédiatrie, 37, 136, 1938-1940

ISAAC S.

"Über die Umwandlung von Lävulose in
Dextrose in der künstlich durchströmten
Leber".
Ztschr. f. physiol. Chem. 89, 78, 1914

ISHIMORIK

"Über die Aufspeicherung und Abgabe des
Glykogens".
Biochem. Ztschr. 48, 332, 1913

JOHANNSEN J.E.

Scand. Arch. physiol. 16, 263, 1904

KJERULF JENSEN K.

Scand. physiol. Acta, 4, 225, 1942

KULZ E.

"Beiträge zur Pathologie und Therapie
des Diabètes mellitus".
Marburg 1874

- KUNITZ M. et Mc DONALD M.B.
J. gen. Physiol., 29, 143, 1946
- KOENIGSFELD H.
Ztschr. f. Klin. Med. 69, 291, 1909
- LAMB A.R.
J. Nutrition, 41, 545, 1950
- LASKER M.
"Fructosuria".
Human Biol. 13, 51, (Feb.) 1941
- LENHARDT et TESTA
"Le métabolisme du fructose".
Exposés annuels de biochimie médicale.
14e série, Masson & Cie, Paris 1952.
- LEPINE et BOULUD
Revue de Médecine, p.185, 1904
- LESTRADET H., de MENIBUS H., JEZEQUEL Ch.
et ROYER P.
"Exploration fonctionnelle du tube ré-
nal chez l'enfant".
Rapport au XVIe Congrès des pédiatres
de langue française, Paris, 24 juillet
1957
- LEUBNER H. et GARI F.
Wiener Ztschr. innere Med. 29, 455, 1948
- LEUTHARDT F.
Lehrbuch der Physiologischen Chemie,
Berlin 1957
- LEVINE et BAUBENHAUS M.
Metabolism, 81, 3, 1954
- LONG C.N.H. and HORSFALL F.C. Jr.
"The recovery process after exercise
in the mamall II The conversion of in-
fused d-lactic acid into muscle glyco-
gen".
J. Biol. Chem. 95, 715-733, 1932

- MALGOTH G., SCHEPPE K. und STEIN H.W.
"Fructosurie. Pentosurie. Mannosurie.
Über eine seltene familiäre Störung des
Kohlenhydratstoffwechsels".
Klin. Wschr. 30, 1018-1020, 1952
- MANN et coll.
J. Biochem., 40, 481, 1946
- MARBLE A. and SMITH R.M.
"Essential fructosuria".
J.A.M.A. 10, 24-26 janvier 1936
- MARTIN R.N. et THEILEMANN W.
Klin. Wschr. 217, 1942
- MAY R.
Deutsch. Arch. f. Klin Med. 57, 279, 1896
- MILLER M., DRUCKER W.R., OWENS J.E.,
CRAIG J.W. and WOODWARD H. Jr.
"Metabolism of intravenous Fructose
and Glucose in normal and diabetic sub-
jects". J.
J. Clin. Investigation ; 31, 115-125,
1952
- MINKOWSKI O.
Arch. exptl. Path. u. Pharm. 31, 85,
1893
- NEUFAUER E.
München med. Wochenschr. 52, 1525, 1906
- OPPENHEIMER S.
Biochem. Zschr., 45, 30, 1912
- OSTER K.
"Blutzuckeruntersuchungen in einem Fall
von Lävulosurie".
Monatschr. f. Kinderh., 67, 155, 1936
- PAISSEAU G., PERRON J. et MANGEOT-A.
"Un cas de lévulosurie chez l'enfant".
Arch. de Méd. des enfants, 41, 5, 1938

- PAISSEAU et Mme BACHMANN
Bull. Soc. Ped. 37, 613, 1939-1940
- PAISSEAU, Mme BACHMANN et al.
Presse médicale, p.265, Mars 1942
- PETERS J.P. and Van SLYKE D.D.
"Quantitative clinical chemistry".
Baltimore, Williams & Wilkins Company
vol.2, 1932
- PFANDLER U.
dans : "Problèmes actuels de pédiatrie",
vol.3, 1958
- PFLUGER E.
Arch. J. d. ges. Physiol. 121, 539, 1907
- PLETSCHER A. et HESS W.
Helv. Physiol. Pharmacol.
Acta 2, 338, 1951
- PRADER A. et RENOUX M.
"Fructosuries" -
L'Hôpital, 46, 235, 1958
- RENOLD A.E. et THORN G.W.
Am. J. Med. 19, 163, 1955
- ROSSI E. et GAUTIER E.
Communication personnelle.
- ROYER P. et PRADER A.
"Les insuffisances congénitales du
tubule renal . Etude clinique et thé-
rapeutique".
VIe Congrès des Pédiatres de langue
française, Paris, 2-4 juillet 1957
- RYNBERGEN H.J., CHAMBERS M.H. and BLATHERWICK N.R.
J. Nutrition, 21, 553 (June 10), 1941
- SACHS B., STEINFELD L. and KRAUS G.
"Essential fructosuria : its pathophy-
siology".
Am. J. Div. Child. 63, 252, 1942

SCHLESINGER W.

Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.
50, 272, 1903

SCHWARTZ R., ASHMERE J. et RENOLD A.E.

Pédiatrie, 19, 585, 1957

SCHWARZ L.

München med. Wchschr. 50, 1105, 1903

SERGEN D.

Zentr. f.d. med. Wissensch. 22,
753, 1884

SICDECK H., BURIAN K. et MISLIBETZ O.

Wiener Klin. Wschr., 58, 51, 1948

SILVER S. et REINER M.

"Essential fructosuria. Report of
three cases with metabolic studies".
Arch. int. Med. 54, 412, 1934

SNAPPER S., Van CREVELD S. et GRUNBAUM A.

Arch. f. Verdügschr. 38, 1926

SOISALO P.

"Über die essentielle Fruktosurie".
Acta Soc.Med.Jenn. duodecim.14, 1
1933

SPATH et WEIL

Med. Cor. Bl. d. Würtemb. ärtz.
Landesver. 72, 7175, 1902

STEINBERG S. et ELBERG W.

Klin. Wochenschr. 4, 2399, 1925

STEINITZ F.

Deutsch. f. klin Med.171, 401,
1937

STUKIN E.Y. and VENGROWA F.M.

"The role of the liver in fructose
metabolism after angiostomy by E.S.
Londons's method".
Bull. Biol. et med. exper. U.R.S.S
abstracted Chem. Abstr.35, 6635,
oct.10 1941

- STETTEN D. et BOXER G.E.
J. Biol. Chem. 237, 155-231, 1944
- STRONG S. et FRIEDMANN S.C.
Arch. f. int. med. 2, 99, 1912
- TRIVELTE D. and ANDERSON K.
"Essential fructosuria in two sblings".
Am. J. Div. Child. 75, 88, 1948
- VESTLING C.S., MYLBOIE A.K., IRISH U. et
GRANT M.H.
J. Biol. Chem. 185, 789, 1950
- Von MORAZEWSKI
J. klin. Med. 64, 503, 1907
- WEINSTEIN J. and ROE J.H.
"The utilization of fructose by human
subjects and animals".
J. lab. and Clin. Med. 40, 39, 47,
1952
- WICK A.N., SHERILL and DRURY D.R.
"The metabolism of fructose by the
extrahepatic tissues".
Diabetes Editorial, 2, n°6, p.465,
nov.déc. 1953
- WOOLF L.I. et NORMAN A.P.
J. Ped. 50, 270, 1957
- ZIMMERN K.
Deutsch. med. Wchschr. 2, 329, 1876
- ZUMIER
"Lävulose in Harn eines Diabetikers".
Deutsch. med. Wchschr. 2, 329, 1876

